

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
DISCIPLINA DE ESTÁGIO CURRICULAR EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**GASTRITE EM CÃES E GATOS
ASSOCIADA À *Helicobacter* spp.**

Fernanda Veit

PORTO ALEGRE

2009/2

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
DISCIPLINA DE ESTÁGIO CURRICULAR EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**GASTRITE EM CÃES E GATOS
ASSOCIADA À *Helicobacter* spp.**

Autor: Fernanda Veit

Orientadora: Profa. Ma. Anelise Bonilla Trindade

Coorientadora: méd. vet. Luciana Branquinho Queiroga

**Monografia apresentada à Faculdade de Veterinária
da UFRGS como requisito parcial para obtenção da
Graduação em Medicina Veterinária**

PORTO ALEGRE

2009/2

V445g Veit, Fernanda

Gastrite em cães e gatos associada à *Helicobacter* spp. /
Fernanda Veit - Porto Alegre: UFRGS, 2009/2.

38f.; il. – Monografia (Graduação) – Universidade Federal
do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Comissão
de Estágio, Porto Alegre, BR-RS, 2009/2. Anelise Bonilla
Trindade, Orient. , Luciana Branquinho Queiroga, Coorient.

1. Clínica veterinária 2. Gastrite 3. *Helicobacter* spp. I.
Trindade, Anelise Bonilla, Orient. II. Queiroga, Luciana
Branquinho, Coorient. III. Título.

CDD 619

Catálogo na fonte
Preparada pela Biblioteca da Faculdade de
Veterinária da UFRGS

*Às minhas coorientadora e orientadora de monografia,
Pela paciência a mim dispensada, mas principalmente pelo aprendizado,
Deixo aqui registrado meu mais sincero muito obrigada!*

*Aos meus gatos, Mousse e Malaya
Pela companhia nas madrugadas intermináveis!*

*Aos meus pais, Augusto Veit Júnior e
Ana Maria Maria Zuchowski Veit
E ao meu grande amor e companheiro, Antonio Gracioppo Junior,
Pelo amor e compreensão nos momentos difíceis!!*

*“No semblante de um animal que não fala,
há todo um discurso que só um espírito sábio é capaz de entender!”*

Provérbio Indiano

“Jamais creia que os animais sofrem menos do que os humanos.

A dor é a mesma para eles e para nós

Talvez pior, pois eles não podem ajudar a si mesmos”.
(Dr. Louis J. Camuti).

“Não basta ser médico, tem de ser Médico Veterinário”
(Autor Desconhecido)

RESUMO

Gastrite é a inflamação da mucosa gástrica podendo ser classificada como aguda ou crônica de acordo com a duração e persistência dos sinais clínicos, em que o mais frequente é o vômito, podendo acarretar a algia abdominal, com consequente anorexia, perda de peso, desidratação e debilidade dos animais. Existe uma ampla variedade de causas de gastrite em cães e gatos, uma delas pode estar relacionada à presença das bactérias espiraladas *Helicobacter* spp. que colonizam a mucosa gástrica, entretanto muitos animais dessas espécies apresentam-se saudáveis mesmo com a presença da infecção. Sendo assim, as gastrites em cães e gatos causadas pela bactéria *Helicobacter* spp. continuam sendo um desafio na clínica veterinária, tanto para o diagnóstico precoce da afecção quanto para o tratamento, uma vez que este último pode ser difícil pelo fato da bactéria rapidamente desenvolver resistência à maioria dos antibióticos recomendados.

Palavras chave: Gastrite - *Helicobacter* spp.

ABSTRACT

*Gastritis is the inflammation of the gastric mucosa that can be classified as acute or chronic according to the duration and persistence of the clinical signals, in which the most frequent is the vomit, that can lead to abdominal pain, with consequent anorexia, weight loss, animals dehydration and weakness. There is a wide variety of gastritis causes in dogs and cats, one of them can be related to presence of the corkscrew bacteria *Helicobacter* spp. that colonize the gastric mucosa, however lots of animals of these species they are healthy with the presence of the infection. Therefore, the gastritis in dogs and cats caused by bacteria *Helicobacter* spp. that continue to be a challenge in the veterinary clinic, so much for the precocious diagnosis of the condition as for the treatment, once this last case can be difficult by the fact that bacteria quickly develops resistance to the majority of the recommended antibiotics.*

Keywords: Gastritis- *Helicobacter* spp.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	– <i>Helicobacter</i> spp. em microscopia eletrônica ampliada 14000X	11
Figura 2	– <i>H. pylori</i> e <i>H. felis</i> em microscopia eletrônica ampliada 14000X	20
Figura 3	– <i>Helicobacter</i> spp. no lúmen de fosseta gástrica de cão. HE 1000X	28
Figura 4	– Região de antro gástrico com erosões puntiformes na mucosa provocadas por <i>Helicobacter</i> spp.	28
Figura 5	– Região de corpo gástrico com erosões hemorrágicas provocadas por <i>Helicobacter</i> spp.	29

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS E UNIDADES

°C – graus Celsius

% – por cento

α – alfa

μm – micrometro

AINE – antiinflamatório não esteroidal

cagA – *cytotoxin associated gene*

CO₂ – dióxido de carbono

ELISA – *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*

HCl – ácido clorídrico

KDa – quilodaltons

Kg – quilograma

mEq – miliequivalente

mg – miligrama

mL – mililitro

mmol – milimol

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCR – *Polymerase Chain Reaction*

pH – Potencial Hidrogeniônico

RL – Ringer Lactato

SC – subcutâneo

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

vacA – *vacuolating cytotoxin gene*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
2	<i>Helicobacter</i> spp.	10
3	BARREIRA MUCOSA GÁSTRICA	12
4	GASTRITE	14
4.1	Gastrite Aguda	14
4.2	Gastrite Crônica	15
5	GASTRITE ASSOCIADA À <i>Helicobacter</i> spp.	19
5.1	Fatores de Virulência e Patogenia	22
5.2	Diagnóstico	26
5.2.1	Métodos de diagnóstico invasivos	26
5.2.2	Métodos de diagnóstico não-invasivos	29
5.3	Tratamento.....	30
6	CONCLUSÃO	36
	REFERÊNCIAS	37

1 INTRODUÇÃO

Gastrite por definição é a inflamação da mucosa gástrica podendo ser classificada como aguda ou crônica de acordo com a duração e persistência com que se apresentam as manifestações clínicas (STURGESS, 2001). Frequentemente o sinal mais importante dos animais é a presença do vômito, o que acarreta a algia abdominal, com consequente anorexia, perda de peso, desidratação e debilidade dos mesmos (HALL, 2004; DENOVO, 2005).

Existe uma ampla variedade de causas de gastrite em cães e gatos, porém, dentre elas podemos citar as referentes à dieta, decorrente de imprudências e sensibilidades alimentares como a ingestão de plantas tóxicas; aos agentes infecciosos presentes no alimento, às toxinas por eles produzidas ou ainda gastrite secundária a doenças sistêmicas (STURGESS, 2001; HALL, 2004). Os cães são mais frequentemente acometidos do que os gatos, isso porque seus hábitos alimentares são menos discriminatórios e os expõem mais ao risco (WILLARD, 2006). Ainda, fármacos como os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES) também estão entre os eventos predisponentes ao surgimento da doença, pelo fato destes causarem lesão direta à mucosa gástrica, com inibição da síntese de prostaglandinas citoprotetoras (DENOVO, 2005).

As lesões na mucosa gástrica podem estar associadas a parasitas como *Phisaloptera rara* em cães e *Ollulanos tricuspis* em gatos, a bactérias como *Helicobacter* spp, a vírus como o da leucemia viral felina (STURGESS, 2001; TILLEY; SMITH, 2003; DENOVO, 2005; WILLARD, 2006) .

Além disso, diversas doenças metabólicas podem levar à gastrite de forma secundária, assim temos como exemplos as hepatopatias, insuficiências renais (gastrite urêmica), pancreatites ou tumores pancreáticos secretores de gastrina, ou ainda, cetoacidoses diabéticas (STURGESS, 2001).

O papel da *Helicobacter* spp. nas enteropatias humanas encontra-se bem estabelecido; na medicina veterinária, já se demonstrou a presença desse microrganismo espiral na mucosa gástrica dos cães e dos gatos, e a associação entre a sua presença e gastropatias está se tornando crescentemente provável (STURGESS, 2001).

Devido à alta prevalência desta afecção em cães e gatos, faz-se importante revisar as formas de apresentação das gastrites causadas por *Helicobacter* spp. nestas espécies, bem como métodos diagnósticos da enfermidade, fornecendo assim, subsídios para a escolha do tratamento ideal para os animais acometidos.

2 *Helicobacter* spp.

As bactérias do gênero *Helicobacter* (do grego: *helix*, helicoidal; *bacter*, bactéria) pertencem à família *Helicobacteraceae*, da classe Epsilonproteobacteria; foram primeiramente classificadas como *Campylobacter* spp. por Warren e Marshall em 1982, estabelecendo-se taxonomicamente como *Helicobacter* spp. em 1989 baseado nas características morfológicas e, posterior criação desse novo gênero (FOX, 2003; FERNANDEZ, 2008).

Em 1982, foi isolado pela primeira vez *Helicobacter pylori* do tecido gástrico comprometido de um ser humano, desde então, inúmeras pesquisas têm sido realizadas nesse sentido e, diversos outros microrganismos do gênero já foram identificados no estômago de cães, gatos, furões, suínos, algumas espécies de macacos (FOX, 2003), tigres e onças pardas (LEOPOLDINO *et al*, 2008). Atualmente, são conhecidas 23 espécies de *Helicobacter* spp., das quais duas são exclusivas do homem e dez, têm potencial zoonótico; as demais colonizam diferentes espécies de mamíferos e aves (FERNANDEZ, 2008).

Helicobacter spp. são bacilos Gram-negativos, microaerófilos com metabolismo respiratório, e apresentam formatos que variam de encurvados à espiralados, medindo de 0,3 a 1 μm de largura e 1,5 a 5 μm de comprimento; não formam esporos; são móveis por flagelação e, esses flagelos (**Figura 1**) variam em número de acordo com a espécie (variando de 1 a 20 flagelos); em muitas espécies do gênero, esses apêndices são envelopados ou revestidos, e podem apresentar um bulbo terminal (FOX, 2003; QUINN *et al*, 2005; FERNANDEZ, 2008). Essas bactérias não utilizam hidratos de carbono, porém recentemente, verificou-se que *H. pylori* tem capacidade de oxidar glicose; sua temperatura ótima de crescimento é de 37°C, e em culturas velhas transformam-se em corpos esféricos ou cocoides (FERNANDEZ, 2008); para crescimento, geralmente, requerem meios enriquecidos, assim, algumas espécies crescem em ágar Skirrow, são oxidase-positivas e, com exceção *H.canis*, catalase-positivas (QUINN *et al*, 2005).

Fisiologicamente, o pH no lúmen estomacal dos mamíferos é bastante ácido, e em função disso, poucas bactérias são capazes de sobreviver nesse ambiente, entretanto as bactérias espirais, do gênero *Helicobacter* spp. conseguem colonizar o estômago através de uma série de adaptações desse organismo, frente ao seu hospedeiro (TORTORA, FUNKE, CASE, 2000).

Diversas espécies de *Helicobacter* têm sido apontadas como causadoras de gastrite em cães e gatos (TORTORA; FUNKE; CASE, 2000; FOX, 2003; JOHNSON; SHERDING; BRIGHT, 2008), porém alguns autores referem a presença dessa bactéria em animais

saudáveis também, perfazendo assim uma infecção sub-clínica (STURGESS, 2001; DENOVO, 2005; JOHNSON; SHERDING; BRIGHT, 2008).

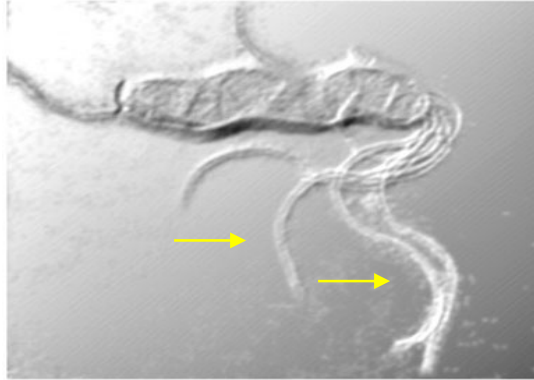


FIGURA 1: *Helicobacter* spp. em microscopia eletrônica ampliada 14000x, flagelos (Fonte: www.nrc-cnrc.gc.ca)

3 BARREIRA MUCOSA GÁSTRICA

O estômago está bem protegido dos efeitos danosos de ácido gástrico, pepsina, ácidos biliares e outras enzimas digestivas por componentes físico-químicos complexos conhecidos como barreira mucosa gástrica. O componente mais superficial é uma fina camada de mucobicarbonato secretado pelas células epiteliais gástricas, que funciona como lubrificante contra lesões mecânicas de partículas abrasivas, enquanto que o gel de glicoproteínas (mucinas) basal se adere à mucosa e aprisiona o bicarbonato secretado pelas células epiteliais para manter o pH da mucosa acima de 6. Esta última camada forma uma barreira eletro-química para impedir a difusão retrógrada de íons hidrogênio do ácido luminal e pepsina para o epitélio (DENOVO, 2005; MITCHELL *et al*, 2006).

Outra característica importante da barreira mucosa gástrica é a capacidade das células epiteliais de repararem contínua e rapidamente pequenos danos no tecido. Portanto, quando ocorre uma lesão superficial na mucosa, as células na margem dessa área migram sobre o defeito dentro de poucas horas para evitar lesões mais profundas da mucosa (DENOVO, 2005).

Uma densa rede de capilares da submucosa fornece oxigênio e nutrientes para as necessidades metabólicas altas de secreção de muco e bicarbonato, e para a rápida renovação celular (DENOVO, 2005). A exposição do epitélio gástrico ao ácido resulta em hiperemia reativa, e essa resposta hiperêmica reflete um mecanismo de defesa vascular no qual o fluxo sanguíneo aumentado fornece bicarbonato plasmático e remove produtos nocivos como o ácido que é difundido de modo retrógrado, além de mediadores inflamatórios (HALL, 2004).

Entretanto, provavelmente um dos componentes mais importantes na barreira mucosa gástrica sejam as prostaglandinas. A mucosa do trato gastrointestinal é capaz de sintetizar diversas delas, sobretudo a PGE₂, PGE₂ α e prostaciclina, as quais aumentam a secreção de muco e bicarbonato, regulam o fluxo sanguíneo e estimulam uma série de eventos como o crescimento das células epiteliais. O processo de transporte celular, a síntese de macromoléculas e dos fosfolípídeos ativos de superfície, estabilizam lisossomas teciduais e inibem a secreção de ácido clorídrico. O efeito coletivo desses eventos é aumentar a redistribuição celular rapidamente para evitar a lesão da superfície da mucosa e a progressão da profundidade da lesão em direção à submucosa (HALL, 2004; DENOVO, 2005; MITCHELL *et al*, 2006). As prostaglandinas também modulam a atividade de muitos imunócitos, incluindo macrófagos e mastócitos. Juntamente com diversas citocinas e o óxido

nítrico, parecem desempenhar papéis decisivos na regulação da resposta imune, quando a mucosa está inflamada (HALL, 2004).

4 GASTRITE

Gastrite é um processo inflamatório da mucosa gástrica em decorrência de uma agressão que pode ser de origem alimentar, infecciosa, farmacológica ou sistêmica. (STURGESS, 2001). Apresenta-se primeiramente como hiperemia da mucosa gástrica podendo evoluir para lesões mais profundas até atingir a submucosa. Assim, o vômito é o primeiro sinal observado em pacientes com doença gástrica, entretanto, o diagnóstico da enfermidade destes pacientes torna-se um desafio devido ao fato de doenças não gástricas também cursarem com este mesmo sinal (DENOVO, 2005). Desta maneira, a classificação de gastrites em agudas e crônicas estão de acordo com a duração dos sinais clínicos que variam de forma proporcional a evolução das lesões da mucosa gastrointestinal (STURGESS, 2001.; HALL, 2004).

4.1 Gastrite Aguda

A gastrite aguda provavelmente é a causa mais comum de vômito agudo em cães e gatos e é causada por vários fatores que resultam em lesão e inflamação da mucosa gástrica. A ingestão de alimentos contaminados, intolerância ou alergias alimentares são muito frequentes, assim como a ingestão de material estranho, agentes químicos, plantas irritantes ou fármacos podem levar à afecção, mas também algumas infecções virais e parasitárias desenvolvem gastrite aguda nesses animais (DENOVO, 2005). Segundo Johnson, Sherding e Bright (2008) a infecção bacteriana por *Helicobacter* spp. dificilmente resulta em gastrite aguda, entretanto em alguns animais esse agente etiológico está associado à causa da doença.

Uma gastrite aguda ocorre como resultado da perda de integridade da barreira mucosa gástrica, resulta no aumento da permeabilidade, erosões e, em alguns casos, ulcerações da mucosa. Quando se rompe a barreira mucosa, a pepsina e o ácido gástrico provocam inflamação e danos adicionais, estabelecendo um ciclo vicioso. A histamina liberada dos mastócitos na submucosa causam vasodilatação, o que estimula produção de ácido adicional. Pode ocorrer infiltração celular da mucosa, o que aumenta a interrupção da sua função e, diminui a capacidade de cicatrização (STURGESS, 2001).

Macroscopicamente, há edema e hiperemia moderados, ocasionalmente com hemorragia (gastrite erosiva hemorrágica aguda). Microscopicamente, neutrófilos invadem o

epitélio, com desfacelamento do epitélio de superfície, gerando erosão (MITCHELL *et al*, 2006).

Quando se estabelece a gastrite, a inflamação eleva o pH gástrico em direção à neutralidade, devido à retrodifusão de ácido. Em um pH mais neutro pode ocorrer colonização bacteriana, exacerbando, assim, a gastrite (STURGESS, 2001).

Nos Achados clínicos da gastrite aguda, observa-se o início súbito de vômito agudo e depressão (WILLARD, 2006). Inicialmente um alimento pode se encontrar presente no vômito, mas à medida que se desenvolve a anorexia, produz-se uma pequena quantidade de bile ou fluido que pode estar tingido de sangue. A palpação abdominal produz frequentemente dor abdominal cranial, e os cães podem adotar uma posição de reza, enquanto que os gatos adotam uma postura agachada ou encurvada (STURGESS, 2001). Acredita-se que a dor associada com uma gastrite se deve a um espasmo muscular gástrico, provocado por retrodifusão de ácido clorídrico (STURGESS, 2001).

Desidratação e hipocalemia podem levar à fraqueza e colapso. Distúrbios ácido-básicos ocorrem em aproximadamente 50% dos casos, com a maioria dos animais ficando paradoxalmente acidóticos (STURGESS, 2001).

A menos que o animal tenha sido visto ingerindo alguma substância irritante, o diagnóstico de gastrite aguda, em geral, é estabelecido por exclusão, com base na anamnese e nos achados do exame físico (WILLARD, 2006). A maioria dos animais com gastrite aguda não está seriamente doente, e raramente se justifica a confirmação por biopsia ou histologia, sendo o diagnóstico, em geral, estabelecido quando os sinais de doença gástrica são agudos no início e autolimitantes, em grande parte dos casos não se consegue determinar o que desencadeou a afecção (HALL, 2004).

A gastrite aguda é uma razoável tentativa de diagnóstico presuntivo, se não houver probabilidade de que se trata de outras causas de vômito, como corpo estranho alimentar, obstrução ou alguma afecção sistêmica, e nesse caso, alterações no hemograma, no perfil bioquímico sérico ou na urinálise podem ser de grande importância (WILLARD, 2006).

4.2 Gastrite Crônica

Acredita-se que a exposição repetida a antígenos alimentares, fármacos, químicos, toxinas ou agentes infecciosos inicia uma resposta alérgica ou imunomediada que, por fim, leva à gastrite crônica (TILLEY; SMITH, 2003; DENOVO, 2005).

Existem várias apresentações de gastrite crônica, com frequência, o tipo celular ou formação histológica predominante pode identificar a doença, assim temos as gastrites: linfocítica-plasmocítica, eosinofílica, granulomatosa ou atrófica, sendo os tipos linfocítica-plasmocítica e atrófica os mais envolvidos em casos de infecções por *Helicobacter* spp. (TILLEY; SMITH, 2003; WILLARD, 2006).

A gastrite linfocítica-plasmocítica pode ser uma reação imunológica e/ou inflamatória a uma variedade de antígenos, inclusive os microrganismos *Helicobacter* spp. podem ser os responsáveis por tal reação em alguns animais, especialmente nos felinos (WILLARD, 2006). Esse tipo de gastrite é caracterizada pela presença de infiltrado de linfócitos e/ou plasmócitos na lâmina própria do estômago, menos comumente os infiltrados se estendem para as camadas submucosa e muscular da mucosa (TILLEY; SMITH, 2003).

A gastrite atrófica é uma afecção rara de etiologia desconhecida que ocorre em cães idosos, associada com perda na capacidade secretora gástrica (STURGESS, 2001). No homem, ela pode ocorrer com uma infecção por *Helicobacter* spp. na qual se associa com o aumento no risco de neoplasia gástrica. A afecção pode representar o estágio final de uma gastrite crônica. No entanto, é possível que se trate de uma doença imunomediada, pois a afecção pode ser produzida, experimentalmente, com a imunização de cães contra suas próprias secreções gástricas (TWEDT; MAGNE, 1986). Pode-se desenvolver a falta de produção de ácido, e esta predispor ao supercrescimento bacteriano. A falha nos mecanismos de retroalimentação negativa resulta na elevação da gastrina plasmática, e pode ocorrer ulceração gástrica (STURGESS, 2001). Gastrite atrófica também pode resultar do uso prolongado de inibidores poderosos de secreção de ácido gástrico, tal como o omeprazol, dessa forma, o efeito ácido-supressor do inibidor da bomba de prótons, causa o aumento de secreção de gastrina, por falta do *feedback* negativo do ácido sobre as células secretoras de gastrina no antro pilórico (DENOVO, 2005).

A gastrite crônica parece ocorrer frequentemente em cães e gatos, entretanto, sua prevalência real é desconhecida (DENOVO, 2005). O aumento da utilização do endoscópio na medicina veterinária proporcionou um significativo aumento do diagnóstico dessa afecção, de forma geral, as causas de gastrite crônica são semelhantes àquelas da gastrite aguda; em particular a infecção com a bactéria gástrica espiral *Helicobacter* spp., que parece ser uma causa comum de gastrite crônica em cães e gatos (DENOVO, 2005).

Em muitos casos a inflamação gástrica é confirmada por biópsia, mas a causa específica pode não ser identificada. Nessas circunstâncias, os achados histológicos, embora não específicos, podem indicar um diagnóstico etiológico e ajudar nas decisões terapêuticas e

prognósticas; no caso de uma infecção por *Helicobacter* spp. o tipo histológico predominante, possivelmente, será linfocítico-plasmocítico e, em alguns casos encontram-se nódulos linfóides também (DENOVO, 2005).

A gastrite crônica é caracterizada clinicamente por episódios intermitentes de vômito, às vezes com episódios agudos, que não respondem ao tratamento sintomático (STURGESS, 2001). Segundo Sturgess (2001) o vômito crônico é definido como um vômito intermitente ou persistente que falhou em responder à terapia sintomática e tem ocorrido por mais de 3 semanas. Na afecção, a frequência do vômito pode variar de uma vez por semana a várias vezes por dia (WILLARD, 2006). Outros sinais inespecíficos incluem inapetência, anorexia, perda de peso e dor abdominal. Hematemese e melena ocorrem se há erosão-úlceras gástrica, ou neoplasias estiverem presentes (STURGESS, 2001), e nesse caso, o vômito pode apresentar-se com flocos de sangue ou com sangue digerido, ao qual é chamado de “borra de café” (TILLEY; SMITH, 2003), esses animais poderão, então, apresentar mucosas pálidas em casos de anemia por perda sanguínea crônica nas úlceras (TILLEY; SMITH, 2003). A diarreia é incomum, a menos que o paciente tenha doença inflamatória intestinal concomitante (STURGESS, 2001).

Não é incomum que animais com vômito crônico apresentem pouca ou nenhuma alteração na mucosa gástrica em uma biopsia, enquanto que outros animais que não estão vomitando exibem evidências histológicas de danos na mucosa (TWEDT; MAGNE, 1986). A razão para essa disparidade entre alterações clínicas e histológicas permanece obscura (STURGESS, 2001). Entretanto, segundo Mitchell *et al* (2006) na gastrite crônica, ocorre a presença de alterações inflamatórias mucosas crônicas que, ao fim, podem levar à atrofia da mucosa e à metaplasia intestinal, sendo que esta condição constitui uma base para a displasia e daí para o carcinoma.

Macroscopicamente, a gastrite crônica exibe uma mucosa avermelhada, mole, de textura grosseira. Histologicamente, infiltrado linfocitário e de células plasmáticas na lâmina própria, infiltrados neutrofilicos intra-epiteliais, alteração regenerativa das células colunares da superfície, atrofia variável das glândulas da mucosa, metaplasia do epitélio colunar de superfície para epitélio tipo intestinal e displasia em alguns casos de gastrite crônica de longa duração (MITCHELL *et al*, 2006).

As úlceras são aberturas na mucosa do trato alimentar que se estendem através da muscular da mucosa em direção à submucosa ou mais profundamente. Úlceras gástricas são lesões crônicas, geralmente solitárias, que ocorrem pela exposição à secreção dos sucos digestivos ácidos. Elas são produzidas por desequilíbrio entre mecanismos de defesa da

mucosa e as forças lesivas do ácido gástrico e da pepsina, combinados com lesões imunológicas e ambientais sobrepostas (MITCHELL *et al*, 2006).

5 GASTRITE ASSOCIADA À *Helicobacter* spp.

A distribuição da infecção por *Helicobacter* spp. é cosmopolita. Mitchell *et al* (2006), comentam que a infecção crônica pelo *Helicobacter pylori*, é a causa principal de gastrite em humanos, cerca de 50% dos adultos norte-americanos acima de 50 anos estão colonizados pelo *H. pylori*, e em 90% dos pacientes com gastrite antral crônica, essa bactéria está presente; assim como também, ela pode provocar doença ulcerativa péptica, adenocarcinoma gástrico e linfoma gástrico, nessa espécie. No homem, a maioria das úlceras pépticas é associada à infecção por *H. pylori*, ele está presente em 70% das úlceras gástricas (TORTORA, FUNKE, CASE, 2000; QUINN *et al*, 2005; MITCHELL *et al*, 2006).

A prevalência relatada da infecção gástrica por *Helicobacter* spp. é igualmente alta em cães e gatos, Denovo (2005) relata que aproximadamente 50% dos cães e gatos que fazem gastroscopia para determinar a causa de vômito crônico, estão infectados pela bactéria. Segundo Fox (2003), em animais mantidos em colônia, criados por exemplo, em depósitos públicos ou em canis, com frequência, possuem alta prevalência de *Helicobacter* spp. Apesar da alta prevalência da infecção, a maioria dos cães e gatos infectados por *Helicobacter* spp. não é sintomática para gastrite (DENOVO, 2005). Em estudos realizados, as ocorrências de *Helicobacter* spp. foram da ordem de 75,7% e 87,0% em cães e gatos, respectivamente no trabalho de Takemura (2007) e de 96% em cães no trabalho de Moutinho *et al* (2007).

Das bactérias do gênero *Helicobacter*, *H. pylori* (**Figura 2**) é a principal espiroqueta encontrada na mucosa gástrica humana, enquanto o *H. felis* (**Figura 2**) e o *H. heilmannii* (antes conhecido como *Gastropirillum hominis*) podem ser as principais espiroquetas gástricas no felino e no canino respectivamente, entretanto, o *H. pylori* também foi encontrado em felinos (WILLARD, 2006). Para Denovo (2005), *H. heilmannii*, *H. felis*, *H. bizzozeronii* e *H. salomonis* são os tipos mais comuns em cães clinicamente normais, assim como em cães com sinais clínicos de gastrite crônica e com achados histológicos de gastrite. Entretanto, Fox (2003) propõe que *H. heilmannii* e *H. bizzozeronii* estão intimamente ligados, e podem ser a mesma espécie.

Em um estudo, foram identificadas as espécies *H. heilmannii* e *H. felis* em gatos, além do *H. bizzozeronii* ou *H. salomonis* em cães, mas nenhum animal foi positivo para *H. pylori* (TAKEMURA, 2007).



FIGURA 2: A. *H. pylori* e B. *H. felis*
micrografia eletrônica ampliada 14000x
(Fonte: www.endoscopiaveterinaria.com.br)

Os pacientes humanos com infecção sintomática por *H. pylori* comumente desenvolvem gastrite e ulceração gástrica com infiltrados neutrofílicos. Essa bactéria também causa lesão linfocítica em humanos, indistinguível do linfoma, mas que pode ser resolvida com tratamento antimicrobiano (MITCHELL *et al*, 2006).

Os caninos e felinos com infecções gástricas por *Helicobacter* spp. podem apresentar anorexia e/ou vômito associados a infiltrado linfocítico e, ocasionalmente, neutrofílico na mucosa gástrica, entretanto, a maioria dos cães e gatos com infecção gástrica por *Helicobacter* spp. não apresenta nenhum sinal clínico. Como muitos animais infectados são assintomáticos, não se estabelece assim uma clara relação causa-efeito entre organismos *Helicobacter* spp. e a doença gástrica canina ou felina (DENOVO, 2005).

Em um estudo, foi frequentemente observado um infiltrado inflamatório mononuclear discreto, assim como fibrose da lâmina própria e degeneração glandular. Dos animais infectados, 51% dos cães e 61% dos gatos apresentaram nódulos linfóides, e apenas 13% dos cães e 17% dos gatos tinham erosão do epitélio gástrico. Verificou-se aumento da proliferação celular em ambas as espécies estudadas (TAKEMURA, 2007).

No estômago de felinos colonizados por *H. pylori* são observadas lesões histológicas mais graves do que na infecção por *H. heilmannii*. Parece haver evidências de que alguns animais doentes, com infecções gástricas por *Helicobacter* spp. apresentam melhora clínica quando o microrganismo é eliminado, porém não está suficientemente claro se a “cura” é devida à eliminação dos microrganismos *Helicobacter* spp. ou a outras causas, mas parece ser razoável assumir que os microrganismos *Helicobacter* spp. podem causar doença em alguns animais (WILLARD, 2006).

A associação entre a presença de infiltrado celular com a positividade de helicobactérias foi significativa em um experimento realizado com cães saudáveis, para as regiões de antro e fundo estomacal, em relação ao exame histológico. Esse dado foi influenciado pela alta prevalência, tanto de helicobactérias como de células inflamatórias das regiões gástricas em questão. Assim, clinicamente, não podemos afirmar que exista uma relação positiva entre a presença de helicobactérias e a existência de alterações microscópicas no estômago desses cães (MOUTINHO, 2007).

Em um experimento realizado em cães saudáveis, foi verificado que a densidade de bactérias que colonizavam a mucosa gástrica não estava significativamente correlacionada com o número de células inflamatórias, e tampouco com o agregado linfocitário ou com a degeneração glandular decorrente da infecção nesses animais (COSTA, 2005).

Embora toda a importância clínica da infecção por *Helicobacter* em caninos e felinos, seja desconhecida, as evidências indicam que a infecção é uma causa de gastrite crônica nessas espécies (DENOVO, 2005; JOHNSON; SHERDING; BRIGHT, 2008).

Denovo (2005), questiona se a infecção é realmente causadora da doença, e relata que, a maioria das evidências indicam que algumas espécies da bactéria causam a doença, embora a incidência desta seja menor do que a incidência da infecção (DENOVO, 2005). Entretanto, Willard (1997), comenta que não há evidências que apoie o papel da bactéria como fator importante na gastrite espontânea ou na úlcera/erosão gástrica em cães e gatos.

Nos caninos e felinos, o papel dos microorganismos espirais em uma gastrite crônica ainda está sujeito a debate. Indubitavelmente, ocorrem casos de gastrite em que eles constituem os únicos agentes etiológicos definidos, e os animais desses casos respondem frequentemente a um tratamento de helicobacteriose. No entanto, *Helicobacter* spp. é um habitante comum do estômago em gatos e cães sem nenhuma patologia associada óbvia. Essa situação é semelhante à encontrada no homem (STURGESS, 2001).

O significado da infecção por *Helicobacter* spp. em distúrbios gastrintestinais de carnívoros domésticos não tem sido claramente estabelecido (QUINN *et al*, 2005).

Experimentalmente, pode-se infectar Beagles gnotobióticos com *H. pylori* e *H. felis* causando infiltrados inflamatórios na mucosa gástrica. Além disso, essas bactérias podem estar disseminadas entre os cães saudáveis (WILLARD, 1997). Assim percebeu-se no trabalho de Moutinho *et al* (2007), em que a prevalência da bactéria foi observada em 96% de cães que não apresentavam sinais clínicos.

A transmissão da bactéria gástrica ocorre provavelmente pelas vias oral-oral e fecal-oral, há controvérsia sobre a existência ou não de formas cocoides viáveis no meio ambiente,

mas que não podem ser cultivadas, e caso estejam presentes, se são importantes na transmissão do agente (FOX, 2003).

Segundo Denovo (2005), as bactérias do gênero *Helicobacter* estão entre as causas de gastrite aguda, mas também são apontadas como causadoras de gastrite crônica. Entretanto, Johnson, Sherding e Bright (2008), relatam o contrário, que a bactéria pode causar gastrite aguda, porém mais comum é a participação do microorganismo na patologia crônica.

Em 1996, a Agência Internacional de Pesquisas em Câncer classificou a bactéria *H. pylori* como um carcinógeno. Nenhum mecanismo foi proposto para explicar a relação entre o microorganismo e a neoplasia gástrica. Uma das explicações, seria a amônia produzida pela urease do *H. pylori* que pode promover a divisão celular (TORTORA, FUNKE, CASE, 2000).

5.1 Fatores de Virulência e Patogenia

Alguns trabalhos experimentais tem demonstrado a capacidade da bactéria para produzir substâncias extracelulares e componentes constitutivos do microorganismo, que podem atuar como fatores de virulência ou coadjuvantes na instalação da infecção. A motilidade é considerada fator de colonização, pois permite à bactéria atravessar rapidamente a camada viscosa de muco que recobre o estômago, para atingir a superfície epitelial e as criptas, dessa forma evita o efeito destrutivo do suco gástrico, bem como resiste às contraturas musculares do estômago. Experimentalmente, tem-se demonstrado que amostras aflageladas ou defeituosas na sua estrutura flagelar, não promovem colonização (FOX, 2003; FERNANDEZ, 2008; LEOPOLDINO *et al*, 2008).

Helicobacter spp. elabora uma enzima de 550KDa contendo níquel, que apresenta atividade extremamente forte para hidrolizar a ureia em amônia e CO₂, a urease produz um efeito citopático sobre as células epiteliais, e elevação do pH gástrico por neutralização do ácido pela amônia; a transformação do pH, de ácido para neutro, é um fator que permite a sobrevivência da bactéria, evitando o efeito deletério do suco gástrico e, favorecendo a colonização e persistência da infecção (LEOPOLDINO *et al*, 2008). A expressão da urease está controlada diretamente pela proteína NikR, a qual regula a captação do níquel e a expressão dos sistemas de adaptação ao ácido (TORTORA; FUNKE; CASE, 2000; FERNANDEZ, 2008).

As enzimas catalase e superóxido dismutase, extracelulares, são produzidas em apreciável quantidade e tem sido consideradas como fatores de resistência do microorganismo

aos mecanismos líticos oxidativos dos fagócitos polimorfonucleares. São importantes para a sobrevivência na mucosa gástrica inflamada. A enzima mucinase, é uma protease de peso molecular 50KDa que apresenta atividade endopeptidásica e a capacidade de degradar a mucina do estômago; a degradação proteolítica do muco gástrico é um mecanismo pelo qual se favorece a produção da doença, permitindo a posterior lesão da mucosa através do ácido e da pepsina presentes no suco gástrico (FOX, 2003; FERNANDEZ, 2008).

Uma vez em contato com o epitélio, *Helicobacter* spp. adere-se à camada celular através de adesinas (MITCHELL *et al*, 2006; FERNANDEZ, 2008) unindo-se ao receptor glicerolipídico, a fosfatidiletanolamina, presente no antro gástrico; a seletividade de algumas bactérias desse gênero pela mucosa gástrica, foi demonstrada *in vitro* (FERNANDEZ, 2008). Algumas proteínas de membrana externa, têm sido reconhecidas como adesinas, assim temos as proteínas BabA e SabA; essa adesão, não só é necessária à colonização, mas também para que possa ocorrer a posterior secreção da toxina vacuolizante vacA pela bactéria (FERNANDEZ, 2008).

A ilha de patogenicidade corresponde a uma inserção cromossômica composta de numerosos genes, entre os quais se destacam os genes cagA (codifica para a proteína cagA), vacA (codifica para a toxina vacuolizante vacA) e mais seis genes cag (codificam proteínas do sistema secretor tipo IV). A toxina vacuolizante vacA é a citotoxina mais importante secretada pelo *Helicobacter pylori*, ela tem a capacidade de produzir vacuolização intracelular, e sua presença está correlacionada, epidemiologicamente, à lesão tissular e úlceras pépticas. (MITCHELL *et al*, 2006; FERNANDEZ, 2008) O gene vacA está presente em todas as cepas de *H. pylori*, entretanto os seu alelos podem variar, particularmente, em duas regiões: uma delas é a região média do gene, e podem ser identificadas como m1 ou m2. A outra região variável é a segunda metade da sequência de sinalização, que determina os tipos s1 e s2. A estrutura final do gene vacA é um mosaico e a combinação dos alelos da região média e da sequência de sinalização determina várias famílias de alelos vacA, as quais estão relacionadas com a agressividade da amostra bacteriana; assim, as amostras do tipo m1 estão associadas mais estritamente com lesão epitelial gástrica aumentada, lesão degenerativa, diminuição do muco e erosão microscópica, do que as amostras do tipo m2; as amostras que carregam a combinação m1/s1 são mais virulentas (FERNANDEZ, 2008).

Segundo De Bock *et al* (2005), cepas mais virulentas tem sido atribuídas à presença ou ausência de certos genes de virulência, porém os mecanismos de virulência das espécies que não sejam *H. pylori*, no entanto, são em grande parte desconhecida, até agora nem está claro

se as diferenças, em termos de virulência estão realmente presentes entre estes organismos (DE BOCK *et al*, 2005).

A proteína cagA é imunodominante, ela é injetada no interior das células epiteliais onde sofre fosforilação nos resíduos de tirosina, a produção dessa proteína está altamente associada com a patogenicidade das amostras (MITCHELL *et al*, 2006; FERNANDEZ, 2008). As amostras clínicas de *H. pylori* tem sido agrupadas em duas famílias ou grupos, tipo I e tipo II dependendo ou não da presença da ilha de patogenicidade completa e da secreção de proteína cagA e de citotoxina vacA. Nas amostras do tipo I, estão presentes todos estes fatores e, adicionalmente induzem a secreção de interleucina 8 (IL-8), um mediador da migração de neutrófilos. Amostras que expressam cagA, portanto, são produtoras de inflamação de maior intensidade, úlceras, gastrites atróficas e adenocarcinoma; amostras de *H. pylori* tipo II não expressam cagA, embora o gene codificador esteja presente, portanto, são menos virulentos (FERNANDEZ, 2008).

O sistema secretor tipo IV é utilizado para injetar a proteína cagA, e provavelmente outros fatores, no interior da célula epitelial gástrica; este sistema também está presente em outras bactérias, como *Bordetella pertussis*, *Escherichia coli* e *Brucella suis* (FERNANDEZ, 2008).

Outras duas proteínas estão envolvidas no conjunto de fatores que levam à patogenicidade e virulência das bactérias *Helicobacter* spp., ure I (proteína transportadora de ureia), localizada na membrana interna, permite a difusão da amônia no espaço periplasmático, assim, o pH local é aumentado sem que seja modificado o pH citoplasmático da bactéria; e a proteína OmpA, que pode contribuir para o desenvolvimento de úlcera gástrica, pois estimula a produção de IL-8 e do gene da expressão da gastrina (FERNANDEZ, 2008). Mitchell *et al* (2006), referem também a produção do fator de necrose tumoral (TNF), além da IL-8, outras interleucinas, que recrutam e ativam células inflamatórias, estas por sua vez, liberam proteases e radicais livres derivados do oxigênio.

Quando *Helicobacter* spp. coloniza a mucosa gástrica, produz uma lesão destrutiva multifocal do epitélio mucinoso de superfície, através da mucinase ocorre a perda parcial ou total da porção apical mucinosa do epitélio gástrico, com distorção do núcleo e do citoplasma basal, concomitante a isso, a infecção produz na lâmina própria edema com infiltrado neutrofilico e de células mononucleares; essas lesões caracterizam a gastrite crônica ativa (LEOPOLDINO *et al*, 2008; FERNANDEZ, 2008).

Inicialmente, essa gastrite é superficial, comprometendo somente a lâmina própria da mucosa entre as criptas, porém pode evoluir para úlcera gástrica e/ou duodenal e, câncer

gástrico (FERNANDEZ, 2008). Essa bactéria é reconhecida pela OMS como uma causa de câncer grau 1 de estômago em humanos, contudo a incidência da infecção é muito maior que a incidência das úlceras, de modo que certos fatores do hospedeiro provavelmente estão envolvidas. Por exemplo pessoas do tipo sanguíneo O, são mais suscetíveis (TORTORA; FUNKE; CASE, 2000).

As diferentes evoluções da doença podem estar determinadas pela espécie e amostra infectante, o tempo de infecção, a resposta do hospedeiro e os fatores ambientais; em humanos, na resposta do hospedeiro participa o LPS, cujas cadeias O específicas imitam a estrutura dos antígenos de Lewis; esses antígenos são presentes na mucosa gástrica e os anticorpos anti-antígenos de Lewis do *Helicobacter* spp. reagem com vários constituintes da mucosa. Assim, anticorpos anti-Lewis induzidos pela bactéria reagem com epítomos da bomba de prótons, envolvida na secreção de ácido, contribuindo com o desenvolvimento de gastrite atrófica. Com o tempo, provavelmente pela ação decorrente dos fatores epidemiológicos, nutricionais e imunológicos, a gastrite crônica ativa e superficial pode tornar-se atrófica. A infiltração das células inflamatórias é mais extensa e apresenta atrofia e perda das glândulas antrais e do corpo do estômago (FERNANDEZ, 2008).

Em um estudo realizado com infecção induzida por *H. felis*. e *H. bizzoeronii* em animais de laboratório, percebeu-se que a inflamação consistiu principalmente de infiltrados linfocitário e neutrofilico localizado na mucosa e submucosa do antro. Na zona de transição do estômago. *H. felis* induziu uma reação celular mais pronunciada por vezes, apresentando-se como folículos linfoides, já a *H. bizzoeronii*, apresentou-se mais consistentemente no antro. Foi observado extensa perda de células parietais nos animais infectados com *H. felis*. Também nesse experimento, um grupo de células apoptóticas foi encontrado na zona de transição entre a zona de perda completa das células parietais e a zona normal com células parietais (DE BOCK *et al*, 2005).

Como o conhecimento atual sobre *Helicobacter* spp. ainda é escasso, faz-se necessário solicitar ao patologista que examine a mucosa gástrica obtida de animais de companhia com gastrite e erosão/úlceras gástricas, em busca das alterações características causadas pela bactéria. Entretanto, é importante lembrar que essas espiroquetas podem ser detectadas como habitantes normais do estômagos caninos e felinos (WILLARD, 1997).

5.2 Diagnóstico

O diagnóstico da helicobacteriose pode ser alcançado através de diferentes métodos invasivos e não-invasivos. Todos os métodos invasivos partem da colheita de uma amostra da mucosa gástrica, que pode ser realizada através de escovação ou biópsia, e geralmente ocorre por meio do exame endoscópico, mas também a técnica cirúrgica pode ser empregada (DENOVO, 2005; WILLARD, 2006). Os métodos não-invasivos, praticamente, se restringem ao teste do bafo e testes sorológicos com amostras de saliva (FERNANDEZ, 2008).

5.2.1 Métodos de diagnóstico invasivos

A partir da obtenção da amostra da mucosa, pode-se realizar uma série de técnicas para a confirmação da presença da bactéria, como a observação direta ao microscópico citologia ou histologia, teste da urease e cultura do microrganismo (DENOVO, 2005; WILLARD, 2006; FERNANDEZ, 2008).

A impressão do fragmento biopsiado em uma lâmina para realização da citologia requer a utilização de coloração, por exemplo a coloração de Gram, Hematoxilina e Eosina (HE), alaranjado de acridina, brometo de etídio, novo azul de metileno ou coloração de prata, como o método de Warthin-Starry, por exemplo (HALL, 2004; DENOVO, 2005).

A técnica de escovação da mucosa é menos sensível para a detecção da bactéria do que o exame histopatológico (DENOVO, 2005). Porém, segundo Fox (2003) a citologia por esfoliação gástrica pode ser realizada durante a endoscopia, dessa forma, antes da obtenção de amostras biopsiais, pode-se colher células e muco por meio de escova de esfoliação e, após corar com Giemsa.

A histologia da biópsia permite diagnosticar a inflamação da mucosa bem como as diferentes formas de gastrite e os processos metaplásicos, mas, também, permite observar a presença da bactéria (**Figura 3**), e podem ser realizados os mesmos métodos de coloração citados na citologia (FERNANDEZ, 2008).

O teste da urease é uma prova rápida, presuntiva, muito difundida na medicina humana (FERNANDEZ, 2008), mas que pode ser aplicada à veterinária, para isso, deposita-se uma porção da mucosa colhida em um tubo de ensaio contendo 0,5 mL de ureia de Christensen, assim, os organismos *Helicobacter* spp. produtores de urease, presentes na

amostra, convertem a ureia em amônia, causando uma alteração no meio (HALL, 2004; DENOVO, 2005; WILLARD, 2006; FERNANDEZ, 2008). Esta prova pode ser positiva em 60% dos casos nos primeiros 15 minutos, aumentando a positividade até 90% depois de três horas de incubação. *Kits* comerciais também estão disponíveis para realização dessa prova (FERNANDEZ, 2008).

A correlação dos resultados nos testes de urease e no exame histopatológico foi verificada no trabalho de Moutinho *et al* (2007), no qual a prevalência de helicobactérias pela prova da urease foi de 100% dos animais que não apresentavam sinais clínicos, e apresentou concordância de 96% entre os resultados do exame histológico e da prova da urease, confirmando a elevada prevalência de helicobactérias em cães saudáveis descrita na literatura (DENOVO, 2005).

O isolamento da bactéria nem sempre é fácil, sendo mais difícil isolar *H. felis* de cães e gatos, e até muito recentemente *H. heilmannii* era impossível de cultivar, entretanto esse microrganismo, hoje já tem sido isolado de cães (FOX, 2003). A maioria das espécies de *Helicobacter* spp. é difícil de ser cultivada, e esse método não é recomendável para fazer o diagnóstico (DENOVO, 2005) embora Mitchell *et al* (2006) o recomendem. Em um estudo, o exame microbiológico foi realizado sem sucesso em todas as 300 amostras positivas submetidas ao cultivo bacteriano (MOUTINHO *et al*, 2007).

O aspecto endoscópico da mucosa gástrica em pacientes com suspeita de gastrite associada a *Helicobacter* spp. é variável, pode ir de mucosa de aspecto normal a mucosa hiperêmica e erosões ponteadas (**Figura 4**) ou erosões hemorrágicas (**Figura 5**). Alguns pacientes apresentam gastrite nodular difusa com aspecto folicular aumentado, causada por acúmulo de linfócitos. Os achados histológicos associados com *Helicobacter* spp. em cães e gatos variam em gravidade, de ligeira vacuolização do epitélio superficial a inflamação linfocítico-plasmocítica ou neutrofílica da mucosa. Os nódulos linfáticos ocorrem em pacientes mais gravemente afetados. (DENOVO, 2005). As técnicas de imagem documentam, algumas vezes, o espessamento da mucosa, mas essa alteração é inconsistente, tampouco apresentando qualquer valor diagnóstico.

Em um estudo realizado em cães necropsiados, verificou-se alterações macroscópicas na mucosa gástrica em 38% dos animais, sendo que desses, 30% apresentavam hiperemia, 5% hemorragias petequiais e 7% erosões/úlceras gástricas (VIEIRA, 2004)

A biópsia do estômago deve ser realizada sempre, independente da aparência macroscópica da mucosa gástrica (WILLARD, 2006). As bactérias não estão uniformemente distribuídas na mucosa gástrica, sendo recomendável obter espécimes de biópsia do corpo,

fundo e antro gástrico (STURGESS, 2001). No trabalho realizado por Vieira (2004), a microscopia revelou 95% das infecções colonizando ambas as regiões do corpo e piloro do estômago dos cães, o fundo apresentou 91% das infecções e o cárdia, 56%. Moutinho *et al* (2007) também propuseram que diferentes regiões do estômago recebem diferentes graus de colonização, nesse experimento verificou-se 26% das bactérias na região de antro, 62% na área de corpo e 82% no fundo gástrico.

As técnicas utilizadas para identificar as espécies e subespécies são microscopia eletrônica, reação em cadeia da polimerase (PCR) e hibridização *in situ*, ainda são pouco utilizadas na medicina veterinária, em função do alto custo (DENOVO, 2005; MITCHELL *et al*, 2006).

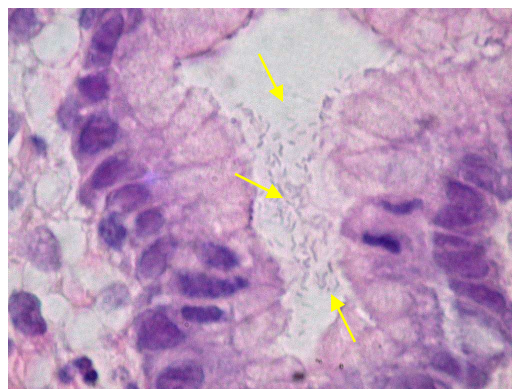


FIGURA 3: *Helicobacter* spp. no lúmen de fosseta gástrica de cão. HE 1000X. (Fonte: www.flickr.com)

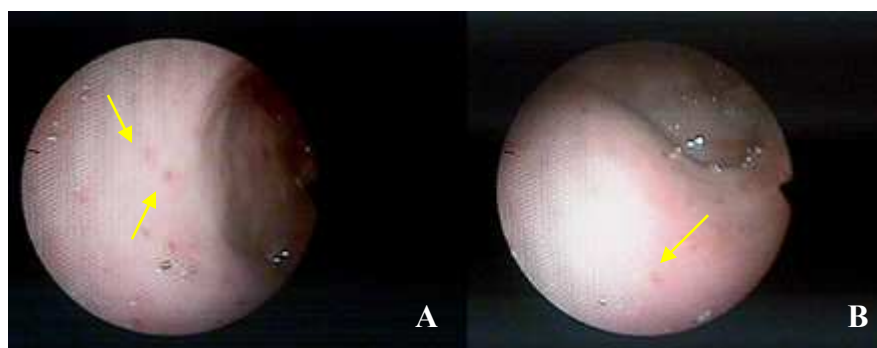


FIGURA 4: Região de antro gástrico com erosões puntiformes (setas) na mucosa provocadas por *Helicobacter* spp. Cão macho, 2 anos, apresentando vômitos crônicos e esporádicos há 3 meses. (Fonte: www.endoscopiaveterinaria.com.br)

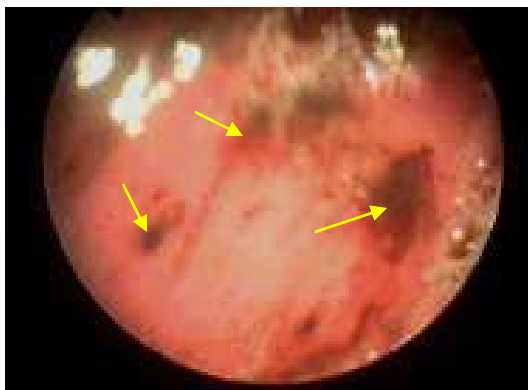


FIGURA 5: Região de corpo gástrico com erosões hemorrágicas provocadas por *Helicobacter* spp. Cão, Yorkshire fêmea 3 anos, com vômitos crônicos, esporádicos há 2 anos. (Fonte: www.endoscopiaveterinaria.com.br)

5.2.2 Métodos de diagnóstico não-invasivos

O diagnóstico de animais infectados também tem sido feito por meio da presença de anticorpos IgG séricos específicos contra subespécies da bactéria espiral gástrica, entretanto, não há correlação da gravidade da resposta inflamatória com os títulos de anticorpos encontrados (FOX, 2003). Análises do soro e de secreções mucosas de gatos naturalmente infectados com *H. pylori* pelo ELISA revelaram resposta de IgG específica contra essa espécie e níveis elevados de IgA anti-*H. pylori* na saliva e secreções gástricas locais desses felinos, porém, embora útil para o diagnóstico, respostas humorais não são protetoras (FOX, 2003).

A produção de urease por *Helicobacter* spp. é a base para o teste respiratório com Carbono¹⁴, que foi feito para detectar, de forma não invasiva, os pacientes humanos infectados e para monitorar a eficácia do tratamento. As limitações de aplicação clínica indicam que esse teste pode ser útil em cães e gatos (DENOVO, 2005). Testes sorológicos são simples e baratos. Em humanos, o teste do hálito tem a vantagem de documentar uma infecção ativa. O paciente deglute ureia marcada radioativamente e, cerca de 30 minutos depois, CO marcado radioativamente pode ser detectado no hálito se uma infecção está presente. (TORTORA, FUNKE, CASE, 2000; MITCHELL *et al*, 2006).

5.3 Tratamento

O tratamento de gastrite, erosões e ulcerações agudas ou crônicas necessita da eliminação das causas predisponentes e uma terapia sintomática e de suporte para aumentar as defesas da mucosa (DENOVO, 2005). Primeiramente, a via oral deve ser interrompida até que o vômito seja resolvido, geralmente aguarda-se de 24 a 48 horas para só então reintroduzir, de forma gradual, alimento e água por via oral (DENOVO, 2005; WILLARD, 2006). As principais medicações utilizadas no tratamento das inflamações e ulcerações gastroduodenais são os antiácidos e os protetores de mucosa. Existem antiácidos que atuam de forma sistêmica, inibindo a secreção de ácido clorídrico (HCl), e outros que neutralizam o ácido presente no estômago. Protetores de mucosa fixam ou impedem o contato da mucosa gástrica com toxinas, suco gástrico, sais biliares e outras substâncias danosas (ANDRADE *et al*, 2002).

A supressão do ácido gástrico promove a cura da mucosa lesada e diminui os efeitos proteolíticos da pepsina gástrica, que é a mais ativa em meio ácido. Os citoprotetores e análogos da prostaglandina fortalecem as defesas da mucosa. Os medicamentos pró-cinéticos reduzem o fluxo esofágico e enterogástrico e ajudam a controlar vômitos. As terapias antieméticas visam diminuir o vômito e são recomendadas para o uso em período curto, a fim de oferecer conforto ao paciente e diminuir a perda de líquidos e eletrólitos (DENOVO, 2005).

Histamina, gastrina e acetilcolina estimulam as células parietais gástricas a secretarem ácido; a estimulação simultânea por todas as três causa secreção máxima de ácido em uma inflamação gástrica (DENOVO, 2005), dessa forma, a terapia antiácida visa reduzir a quantidade total de ácidos gástricos, diminuindo a agressão à mucosa. Entre os bloqueadores da secreção de HCl existem dois grupos principais: os antagonistas de receptor de H₂, que exercem o bloqueio competitivo reversível sobre os receptores de histaminérgicos H₂ das células parietais, assim, bloqueiam os efeitos estimulantes de ácido da histamina e tornam as células menos responsivas à estimulação por acetilcolina e gastrina; e os inibidores da bomba de prótons, que bloqueiam a secreção dos íons hidrogênio necessários à formação do HCl. esses últimos agem na enzima sódio-potássio adenosina trifosfatase (ATPase) da célula parietal para inibir a secreção de ácido gástrico de forma profunda e irreversível (ANDRADE *et al*, 2002).

Em função do seu modo de ação, os inibidores da bomba tem efeito antiácido mais potente e prolongado do que os inibidores H₂. Além disso, como os inibidores H₂ atuam por

bloqueio competitivo, sua eficiência depende da concentração plasmática e da quantidade de histamina que está atuando sobre os receptores. De forma geral, os inibidores H₂ são drogas seguras e eficientes, dentre eles os mais usados são cimetidina e ranitidina. O inibidor da bomba de prótons mais usado é o omeprazol (ANDRADE *et al*, 2002)

Entre os antiácidos que atuam neutralizando o HCl, presente na luz estomacal, também chamados tituladores de ácido, os mais usados são os compostos à base de hidróxido de alumínio, magnésio, carbonato de cálcio e os sais de bismuto. Esses compostos geralmente têm menor custo que os de atuação sistêmica e sua eficiência é satisfatória, porém nem sempre são práticos, visto que devem ser administrados em curtos intervalos de tempo (a cada 3 ou 4 horas), e como são exclusivamente para administração oral, o vômito é um limitante de seu uso (ANDRADE *et al*, 2002).

A elevação do pH gástrico determinada pelos antiácidos resulta secundariamente no aumento dos níveis séricos de gastrina. Por isso, o uso de antiácidos em doses ou intervalos de aplicação incorretos, e mesmo a interrupção repentina do tratamento, pode induzir uma onda ácida (efeito rebote) e agravar a lesão gástrica. Além disso deve-se considerar também que a alcalinização do estômago pode interferir na absorção e bioatividade de outras drogas pH dependentes usadas concomitantemente (ANDRADE *et al*, 2002).

Dentre os protetores de mucosa, o sucralfato é bastante utilizado, ele é um sal de alumínio do octasulfato de sucrose, que precipita proteínas oriundas do exudato inflamatório sobre a úlcera, formando, assim, um revestimento que a protege da ação do HCl e da pepsina. Esse também pode ligar-se à pepsina e sais biliares que refluem do duodeno, e que poderiam inibir a cicatrização. Por fim, o composto pode estimular a produção de prostaglandina nas áreas ulceradas, mas esse ponto é controverso (WILLARD, 1997) Entretanto essa dúvida inexistente para Denovo (2005), que afirma que o sucralfato estimula a síntese de prostaglandina endógena na mucosa gástrica, resultando em aumento de secreção de muco e bicarbonato e acelerando, assim, a cicatrização de úlceras. Ainda, segundo Willard (1997) o sucralfato também tem atividade antibacteriana no suco gástrico, tendo sido utilizado como auxiliar no tratamento da infecção por *Helicobacter pylori* em seres humanos. No entanto, como o sucralfato pode absorver outras droga administradas oralmente, não deve ser oferecido dentro de um intervalo de 2 horas de outras drogas orais. A associação do sucralfato com inibidores de H₂ é bastante eficiente no tratamento de pacientes com grave ulceração gastroduodenal (ANDRADE *et al*, 2002).

O bismuto, usualmente na forma de subsalicilato ou citrato, apesar de ter efeito antiácido menor, por causa de seu efeito antinflamatório e de diminuição de náusea e

desconforto, tem sido indicado como adjuvante no tratamento de algumas terapias para erradicação de helicobacteres (ANDRADE *et al*, 2002).

O misoprostol tem atuação análoga a das prostaglandinas PGE₂, induzindo a formação de muco e secreção de bicarbonato, estimulando a replicação celular da mucosa gástrica, aumentando o fluxo sanguíneo da mucosa e inibindo a secreção ácida, esse medicamento é muito efetivo no tratamento das gastrites por uso de AINES, principalmente em função de que esses antiinflamatórios inibem a produção de prostaglandinas (DENOVO, 2005).

Os fármacos pró-cinéticos não tem efeito cicatrizante direto sobre a erosão ou ulceração gástrica, mas melhoram o esvaziamento gástrico e diminuem o refluxo enterogástrico, portanto auxiliam a prevenção da lesão da mucosa gástrica de ácidos biliares refluídos e enzimas pancreáticas. Dessa forma, a metoclopramida é especialmente efetiva porque tem efeito antiemético central e pró-cinético gástrico periférico. O efeito antiemético é mediado por antagonismo de receptores dopaminérgicos D₂ de quimiorreceptores da zona de disparo (*chemorreceptor trigger zone CRTZ*) da medula para inibir o vômito. Já o efeito pró-cinético da metoclopramida é mediado pela estimulação dos receptores serotoninérgicos 5-HT₄ na musculatura lisa do trato gastrointestinal para melhorar a coordenação das contrações antral, pilórica e duodenal. Esse medicamento é mais efetivo como antiemético de ação central do que como pró-cinético. Contudo, os efeitos periféricos da metoclopramida para evitar a estase gástrica e o refluxo duodenal, além de inibir o peristaltismo retrógrado que antecede o vômito ajudam a diminuir a gravidade do vômito (DENOVO, 2005).

A gastrite linfocítica-plasmocítica responde algumas vezes ao tratamento dietético (baixa gordura, baixa fibra, dieta de eliminação) se essa terapia for inadequada, corticosteroides, por exemplo prednisolona, 2,2 mg.Kg⁻¹ a cada 24 horas, podem ser utilizados concomitantemente. Algumas vezes, é benéfico o uso concomitante de antagonistas dos receptores H₂ (WILLARD, 2006).

O tratamento da gastrite atrófica é mais difícil, em comparação com o tratamento da gastrite linfocítica-plasmocítica. A gastrite atrófica pode responder ao tratamento antiácido, antiinflamatório e/ou pró-cinético; este último é instituído com a finalidade de se manter o estômago vazio, principalmente durante a noite; dietas pobres em gordura e fibras podem auxiliar no controle dos sinais clínicos. (WILLARD, 2006).

O tratamento proposto para a resolução de uma gastrite associada à bactéria *Helicobacter* spp., na maior parte da literatura, é sugerido com uma associação de três fármacos, a chamada terapia tripla, em que são administrados dois medicamentos antimicrobianos e um medicamento antiácido (WILLARD, 1997; COSTA, 2005; WILLARD,

2006). Também são importantes os tratamentos de suporte, em que são observados a perda hídrica por vômito, e sua reposição por fluidoterapia, e medicamentos antieméticos (WILLARD, 2006).

A combinação de metronidazol e omeprazol (ou um antagonista do receptor H₂, como a famotidina ou a ranitidina), e um antibiótico como a amoxicilina ou macrolídeo parece ser a melhor abordagem na medicina humana e, até que haja informações contrárias, pode-se assumir que também se constitui na melhor forma de tratamento nos pacientes veterinários. Embora não esteja suficientemente comprovado, alguns animais parecem responder bem ao tratamento com eritromicina ou amoxicilina. A azitromicina possui menores efeitos colaterais que a eritromicina e, aparentemente, é eficaz no tratamento de *Helicobacter* spp. É provável que o tratamento deva ser de, pelo menos, 10 dias. (WILLARD, 2006).

Fox (2003), recomenda, para uso humano, a instituição da terapia tripla, entretanto, o autor põe em dúvida a utilização de antimicrobianos em cães e gatos com gastrite ou úlcera gástrica.

Segundo Johnson, Sherding e Bright (2008) os antimicrobianos para o tratamento da helicobacteriose em cães e gatos podem ser claritromicina (7,5 mg.Kg⁻¹, a cada 12 horas), amoxicilina (20 mg.Kg⁻¹, a cada 12 horas) e metronidazol (10 mg.Kg⁻¹, a cada 12 horas) por 14 dias em uma associação de três antimicrobianos, os autores também recomendam a utilização de um protetor gástrico, podendo este ser a famotidina ou omeprazol.

Os fluidos intravenosos devem sustentar as exigências de manutenção, bem como corrigir a desidratação preexistente. Devem-se administrar de 2 a 4 mL.Kg⁻¹ todas as vezes em que o animal vomitar, para cobrir a perda hídrica. A solução de Ringer lactato com potássio acrescentado (20 mmol/ L de fluido para a manutenção) é ideal. Quando se controla o vômito pode-se introduzir fluidos por via oral (STURGESS, 2001).

O tratamento para a *Helicobacter* spp. é difícil porque o organismo rapidamente desenvolve resistência à maioria dos antibióticos quando se emprega um tratamento com apenas uma droga. Muitos regimes foram desenvolvidos para tratar a gastrite por *Helicobacter* spp. em humanos que usam de um a três antibióticos em combinação com uma droga anti-secretória e/ ou um composto contendo bismuto. A supressão do ácido torna o organismo mais susceptível aos efeitos dos antibióticos e o bismuto tem atividade antimicrobiana contra a *Helicobacter* spp. A terapia múltipla com várias combinações de metronidazol ou bismuto com antibiótico (tetraciclina, amoxicilina ou azitromicina) e uma droga anti-secretória (antagonista de receptor H₂ ou omeprazol), administrada por 10 a 14 dias, é considerado o tratamento mais eficaz em humanos. Entretanto, complicações e efeitos

colaterais são limitações nesses tratamentos com multidrogas. Protocolos com terapias com duas drogas usando amoxicilina- omeprazol ou azitromicina- omeprazol por 10 a 14 dias são parecidos quanto à eficácia aos protocolos com três ou quatro drogas em humanos. Vários protocolos com duas, três e quatro drogas foram extrapolados para o uso em cães e gato. Na experiência de Denovo (2005), a terapia dupla com a amoxicilina (22 mg.Kg^{-1} , a cada 8 horas) ou a azitromicina ($5,5 \text{ mg.Kg}^{-1}$ para os felinos e $11,1 \text{ mg.Kg}^{-1}$ para os caninos, a cada 24 horas em ambas as espécies) em combinação com o omeprazol ($0,77 \text{ mg.Kg}^{-1}$, a cada 24 horas) por 14 dias é efetiva, bem tolerada e econômica.

A incerteza quanto à patogenicidade da infecção de *Helicobacter* spp. em cães e gatos levanta outra questão fundamental para o clínico: A infecção contra a *Helicobacter* deve ser tratada? Com base na informação atual e na experiência clínica de alguns autores, uma abordagem lógica quanto a essa questão, em primeiro lugar, é descartar outras causas de vômito crônico. O tratamento anti-helmíntico para nematoides gástricos seguido por hemograma, perfil bioquímico, urinálise e radiografias abdominais, deve ser feito de início. É necessário considerar a biopsia por endoscopia para confirmar a presença tanto da infecção por *Helicobacter* spp. quanto da gastrite. (DENOVO, 2005)

Existem poucos relatos que descrevem a resolução da gastrite clínica associada à *Helicobacter* spp. após o tratamento com várias combinações de terapia antimicrobiana-antiácida. Esses relatos são limitados por causa do pequeno número de pacientes, pela falta de resolução da gastrite confirmada por biopsia e pela falta de controle clínico. Talvez a evidência mais interessante de causa e efeito está em um estudo (DENOVO, 2005) com 100 animais (62 cães e 38 gatos) com sinais clínicos de gastrite. Encontrou-se *Helicobacter* spp. em 62 animais (43 cães e 20 gatos), 62 deles tinham gastrite confirmada histologicamente. O tratamento dos animais infectados com antibiótico mais antiácidos foi associado com a resolução dos sinais clínicos em mais de 90% dos animais afetados. De 19 animais dos quais a biopsia foi feita após o tratamento, 14 foram negativos para organismos e a gastrite histológica foi resolvida em todos (DENOVO, 2005).

Denovo (2005) recomenda o tratamento para todos os cães e gatos cujas biopsias confirmaram a presença de gastrite associada a *Helicobacter* spp. nos quais nenhuma outra causa dos sinais clínicos pode ser identificadas. Para os pacientes sintomáticos nos quais a endoscopia não é uma opção, a questão que frequentemente surge é: O paciente deve ser tratado empiricamente para gastrite associada a *Helicobacter* spp.? Esse assunto é discutível. Se o paciente não estiver sistematicamente doente e perdendo peso, e se as causas de vômito crônico e corpo estranho gastrointestinal foram descartadas, uma triagem terapêutica de 14

dias para gastrite associada a *Helicobacter* spp. é uma abordagem terapêutica economicamente razoável (DENOVO, 2005).

O tempo mínimo, geralmente, de um tratamento com antimicrobianos varia em média de 5 a 7 dias, porém, muitos agentes etiológicos requerem um tratamento mais prolongado para que esse seja efetivo, esse é o caso da antibioticoterapia para gastrite por *Helicobacter* spp. que deve, no mínimo, ser de 14 a 21 dias (ANDRADE, 2002).

Costa (2005), em um experimento realizado com cães saudáveis que apresentavam *Helicobacter* spp. colonizando a mucosa gástrica, propôs três tipos distintos de tratamentos, sendo um grupo de cães tratados com óleo de alho (500mg por animal, a cada 24 horas, durante 30 dias), outro grupo recebeu extrato de própolis (20 gotas a 30% de extrato de própolis por animal, a cada 24 horas, durante 30 dias) e no terceiro grupo de cães foi instituída a terapia tripla (amoxicilina 20mg.Kg⁻¹, a cada 12 horas, metronidazol 25mg.Kg⁻¹, a cada 24 horas e omeprazol 20mg.Kg⁻¹, a cada 24 horas) durante 15 dias. Foi observado que os animais tratados com óleo de alho apresentaram redução significativa do infiltrado inflamatório e da densidade de bactérias espiraladas; as análises também revelaram que, neste tratamento, os animais apresentaram redução das degenerações glandulares tanto na região fúndica, quanto na região antral do estômago. No tratamento com extrato de própolis, observou-se a persistência dos mesmos graus de colonização pela bactéria em 86% dos animais examinados; quanto ao infiltrado inflamatório, foi possível verificar a redução em 43%, sendo que em 28,5% dos cães mantiveram inalterados, assim como 28,5% dos cães apresentaram aumento no infiltrado inflamatório na região do corpo gástrico; os agregados linfocitários apresentaram padrões semelhantes ao infiltrado inflamatório, com pequena redução em alguns animais, aumento em outros, e ainda inalteração em porcentagem significativa. Resultados expressivos foram alcançados após o tratamento com a terapia tripla, que influenciou sensivelmente o grau de colonização, neste tratamento observou-se completa ausência das bactérias espiraladas em todas as amostras de mucosa fúndica e antral submetidas ao exame histológico, quanto ao infiltrado inflamatório, apenas 16% dos animais apresentaram redução desse parâmetro, sendo que o restante dos animais mostrou-se inalterado (COSTA, 2005).

Os animais com possível doença associada à *Helicobacter* spp. parecem responder bem ao tratamento, e o prognóstico é bom. Entretanto, como a relação causa-efeito é incerta, qualquer animal que não responda ao tratamento deve ser re-examinado cuidadosamente para averiguar-se da presença de outras doenças. A recidiva da infecção após o tratamento é aparentemente comum (WILLARD, 2006).

6 CONCLUSÃO

Sendo assim, as gastrites em cães e gatos causadas pela bactéria *Helicobacter* spp. continuam sendo um desafio na clínica veterinária, tanto para o diagnóstico precoce da afecção quanto para o tratamento, uma vez que este último pode ser difícil pelo fato da bactéria rapidamente desenvolver resistência à maioria dos antibióticos recomendados. Desta maneira, a investigação precoce e metódica das possíveis causas de gastrites em pequenos animais faz-se importante, já que o sucesso do tratamento desta afecção advém da escolha de fármacos corretos, com finalidade de evitar a progressão das lesões gástricas e antimicrobianos os quais esta bactéria pode ser mais sensível. O diagnóstico de gastrites por *Helicobacter* spp. tanto através da endoscopia para avaliação macroscópica das lesões, bem como biopsia e cultivo da bactéria tornam o médico veterinário mais seguro para emitir o diagnóstico definitivo com conseqüente prognóstico da evolução desta enfermidade.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, S. F.; GIUFFRIDA, R.; RIBEIRO, G. R. Quimioterápicos, antimicrobianos e antibióticos. In: ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica veterinária**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2002. cap. 3, p. 13-58.
- ANDRADE, S. F. *et al.* Terapêutica do sistema digestivo. In: ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica veterinária**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2002. cap. 12, p. 223-263.
- COSTA, M. C. **Utilização do extrato de própolis, do óleo de alho e da terapia tripla no controle do *Helicobacter* spp. em cães**. 2005. Dissertação (mestrado em ciências veterinárias) Programa de Pós- graduação da Universidade Federal de Viçosa. Viçosa, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.com.br>>. Acesso em : 12 de out. 2009.
- DE BOCK, M. *et al.* **Helicobacter felis and Helicobacter bizzozeronii induce gastric parietal cell loss in Mongolian gerbils**. 2005. Department of Pathology, Bacteriology and Avian Diseases, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, Salisburylaan, Merelbeke, BELGIQUE, Journal Microbes and Infection. 2006, vol. 8, n^o2, p. 503-510
Disponível em: <<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=17501916>>. Acesso em: 12 de out. 2009.
- DENOVO, R. C. Doenças do estômago. In: TAMS, T. R. **Gastroenterologia de pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2005. cap. 5, p.155-189.
- FERNANDEZ, H. Gênero Helicobacter. In: TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. cap. 48, p. 363-368.
- FOX, J. G. Organismos espiralados II: *Helicobacter* In: HIRSH, D. C.; ZEE, Y. C. **Microbiologia veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. cap. 15, p. 87-94.
- HALL, J. A. Doenças do estômago. In: ETTINGER, J. E.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. cap. 136, p. 1218-1246.
- JOHNSON, S. E.; SHERDING, R. G.; BRIGHT, R. M. Doenças do estômago. In: BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual saunders: clínica de pequenos animais**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2008. cap. 67, p. 681-707.
- JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. Sistema digestivo. In: _____. **Patologia veterinária**. 6. ed. São Paulo: Manole, 2000. cap. 23, p. 1063-1130.
- LEOPOLDINO, D. C. C. *et al.* Gastrite em cães induzida por *Helicobacter* spp. **Revista científica eletrônica de medicina veterinária**. Garça: Faef. ano VI, n. 10, jan. 2008. Disponível em: <www.revista.inf.br/veterinaria10/revisao/edic-vi-n10-RL44.pdf>. Acesso em 12 de out. 2009.
- MITCHELL, R. N. *et al.* O trato gastrointestinal. In: _____. **Robbins & Cotran: fundamentos de patologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. cap. 17, p. 425-462.

MOUTINHO, F. Q. *et al.* Prevalência de helicobactérias e alterações na mucosa gástrica de cães saudáveis. **Arquivo brasileiro de medicina veterinária e zootecnia**, v.59, n.4, p.1080-1083, 2007.

Disponível em: <www.scielo.com.br>. Acesso em 12 de out. 2009.

QUINN, P. J. *et al.* Espécies bacterianas de significado patogênico limitado. In: _____. **Microbiologia veterinária e doenças infecciosas**. Porto Alegre: Artmed, 2005. cap. 36, p. 216-218.

STURGESS, C. P. Doenças do trato alimentar. In: DUNN, J. K. (ed) **Tratado de medicina de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2001. cap. 36, p. 367-443.

TAKEMURA, L. S. **Helicobacter spp gástrico em cães e gatos: relação entre espécies infectantes, alterações histológicas e proliferação celular**. 2007. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Londrina, 2007.

Disponível em <<http://bibliotecadigital.uel.br/document/?code=vtls000123743>>. Acesso em: 12 nov. 2009.

TILLEY, L. P.; SMITH, F. W. K. J. **Consulta veterinária em 5 minutos: espécies canina e felina**. 2. ed. Barueri: Manole, 2003.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. Doenças microbianas do sistema digestivo. In _____. **Microbiologia**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2000. cap.25, p. 658-691.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. Genética microbiana. In _____. **Microbiologia**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2000. cap. 8, p. 207-241.

TWEDT, D. C.; MAGNE, M. L. Chronic gastritis. In: KIRK, R. W. (Ed.). **Current veterinary therapy IX**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1986. p. 852-856.

WILLARD, M. B. Distúrbios do estômago. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. (Ed.) **Medicina interna de pequenos animais**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. cap. 32, p. 405-416.

WILLARD, M. D. Afecções do estômago. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Medicina interna veterinária moléstias do cão e do gato** 4. ed. São Paulo: Manole, 1997. cap.103, p. 1583-1617.

VIEIRA, F. T. **Frequência e distribuição de Helicobacter spp. na mucosa gástrica de cães**. 2004. Dissertação (mestrado em ciências veterinárias) Programa de Pós- graduação da Universidade Federal de Viçosa. Viçosa, 2004.

Disponível em:

<http://www.tede.ufv.br/tesesimplificado/tde_busca/arquivo.php?codArquivo=269>. Acesso em : 12 de nov. 2009.