

INFECÇÃO POR *Helicobacter pylori*

Dra Margareth Elide Genovez, médica-veterinária, Pesquisadora Científica VI do Instituto Biológico, SAA-SP, tesoureira do CRMV-

Definição e histórico

Helicobacter pylori é a bactéria responsável pela maior parte das úlceras gástricas e duodenais em seres humanos. Em 1981, Barry Marshall e Robin Warren, médicos australianos, premiados em 2005 com o Nobel de Medicina, descreveram a presença de bactéria espiralada em pacientes com gastrite. Contrariando todos os conceitos da época de que o estresse e a ingestão de alimentos ácidos ou apimentados seriam os causadores das úlceras, estes pesquisadores confirmaram o que parecia impossível: a sobrevivência de uma bactéria em ambiente extremamente ácido como o estomago. Para provar sua observação, o próprio Marshall ingeriu uma cultura da bactéria, desenvolveu gastrite e se curou com antibioticoterapia. Atualmente é sabido que além de causar gastrites e úlceras pépticas, o *H. pylori* é também o agente de neoplasias gástricas, como adenocarcinomas e linfomas tipo MALT (mucosa associated lymphoid tissue). Posteriormente foram descritas cerca de 30 espécies pertencentes ao gênero *Helicobacter*, que infectam primatas não humanos, cães, gatos, bovinos, ovino, suíno, frangos e provavelmente eqüinos; pássaros silvestres, felídeos selvagens, coelhos, camundongos, cobaios, baleias e golfinhos.

ETIOLOGIA

Inicialmente incorporado no gênero *Campylobacter* espécie *pyloridis*, posteriormente *C. pylori*; foi em 1989 que por suas características diferentes surgiu o gênero *Helicobacter*, subdivisão Proteobacteria, da ordem Campylobacterales, pertencente à família Helicobacteraceae. São bacilos Gram negativos, helicoidais, móveis e flageladas, produtoras de urease, oxidase positiva, com exceção de *H. canis*, catalase positiva; crescimento fastidioso entre 5 a 7 dias, a 37°C em atmosfera microaerófila constituída por O₂ (5-6%), CO₂ (8-10%) e N₂ (80-85%), exigem meios ricos e seletivos, com a adição de antibióticos e também de ácido clorídrico para atingir o pH 5.

Atualmente compreende cerca de 30 espécies: *Helicobacter acinonychis*, *Helicobacter anseris*, *Helicobacter aurati*, *Helicobacter bÍlis*, *Helicobacter bizzozeronii*, *Helicobacter brantae*, *Helicobacter canadensis*, *Helicobacter canis*, *Helicobacter cetorum*, *Helicobacter cholecystus*, *Helicobacter cinaedi*, *Helicobacter cynogastricus*, *Helicobacter equorum*, *Helicobacter felis*, *Helicobacter fennelliae*, *Helicobacter ganmani*, *Helicobacter hepaticus*, *Helicobacter marmotae*, *Helicobacter mastomyrinus*, *Helicobacter mesocricetorum*, *Helicobacter muridarum*, *Helicobacter mustelae*, *Helicobacter nemestrinae*, *Helicobacter pametensis*, *Helicobacter pullorum*, *Helicobacter pylori*, *Helicobacter rodentium*, *Helicobacter salomonis*, *Helicobacter trogontum* e *Helicobacter typhlonius*. Nos últimos anos, existem muitas divergências com relação à nomenclatura de novas espécies; várias vêm sendo classificadas como não *H.pylori*, formando um grupo diversificado capaz de colonizar a mucosa gástrica de animais.



H.pylori , FONTE: Yutaka Tsutsumi, professor do Departamento de Patologia da Fujita Health University School of Medicine .

EPIDEMIOLOGIA

Desde a descoberta do *H. pylori*, várias bactérias espiraladas vem sendo isoladas e identificadas em diferentes espécies animais, incluindo cães, gatos, suínos, bovinos, ovinos, eqüinos, frangos, camundongos, hamsters, cobaias, marmotas, raposas, guepardos, golfinhos, baleia beluga e pássaros selvagens. Uma vez que a bactéria é perpetuada pela transmissão entre animais, e alcança seres humanos, pode ser considerada antropozoonose. O hábito dos animais de se lamberem e o íntimo contato com seus tutores transmitem a bactéria intra-espécie e entre-espécies. A transmissão pode ocorrer de pessoa a pessoa, por via oral-oral, fecal-oral ou ambas. A cavidade oral tem sido proposta como reservatório da infecção e reinfecção por *H. pylori*, colonizando-a por tempo indeterminado. Na via oral-oral a bactéria ao refluir do estômago para a boca, é transmitida de pessoa a pessoa pelo contato direto com saliva, vômito, placas dentárias e também através do beijo, e indireto por aerossóis e no compartilhamento de utensílios. A via fecal-oral parece ser predominante na infância, antes de 10 anos de idade, cuja ingestão de fezes ou material contaminado pode ocorrer. Estima-se que 25% a 50% da população humana dos países desenvolvidos estejam infectados, sendo essa prevalência superior a 80% nos países em desenvolvimento. A dieta e o baixo nível sócio-econômico e suas conseqüências naturais, como más condições de habitação e higiene, são hoje considerados fatores predisponentes para a infecção. A ingestão de água e de alimentos vegetais *in natura* contaminados representa risco real de infecção humana e animal por *H. pylori*, porém, a cloração da água e o cozimento dos alimentos são eficientes na destruição do microrganismo. A transmissão iatrogênica pela utilização de utensílios, como endoscópios e sondas foi identificada em profissionais de saúde. Anticorpos anti-*H. pylori* em pessoas com contato direto com animais domésticos e animais de produção, como magarefes, açougueiros e médicos veterinários, indicam franco potencial zoonótico e ocupacional. Acredita-se que *H. canis* é causa de doença hepática assim como de gastroenterites em carnívoros e humanos, assim como a espécie *H. heilmani*, pode causar gastrite em seres humanos, muito provavelmente pelo contato com animais domésticos. Em áreas rurais, a infecção por *H. heilmani* em seres humanos parece estar relacionada ao contato com suínos, cães e

gatos, considerados reservatórios. *H. pullorum*, presente em frangos, foi recém considerado enteropatógeno, por ter sido isolado de amostra fecal de pacientes com enterite e de hemocultura de pacientes com bacteremia. *H. canadensis* foi isolado de pássaros selvagens, que contaminam por via fecal as águas superficiais, pastagens, parques, predispondo a transmissão a humanos. *Helicobacter bovis* foi descrito entre as bactérias urease-positivas observadas em cortes histológicos do abomaso bovino, sugerindo tratar-se de nova espécie, sendo a provável causa de úlcera abomasal de bovinos. *Helicobacter pylori* foi isolado de superfícies externas, intestinos e excretas de moscas (*Musca domestica*), o que indica que tais insetos podem atuar como vetores mecânicos na transmissão do agente, contaminando alimentos consumidos por seres humanos e animais..

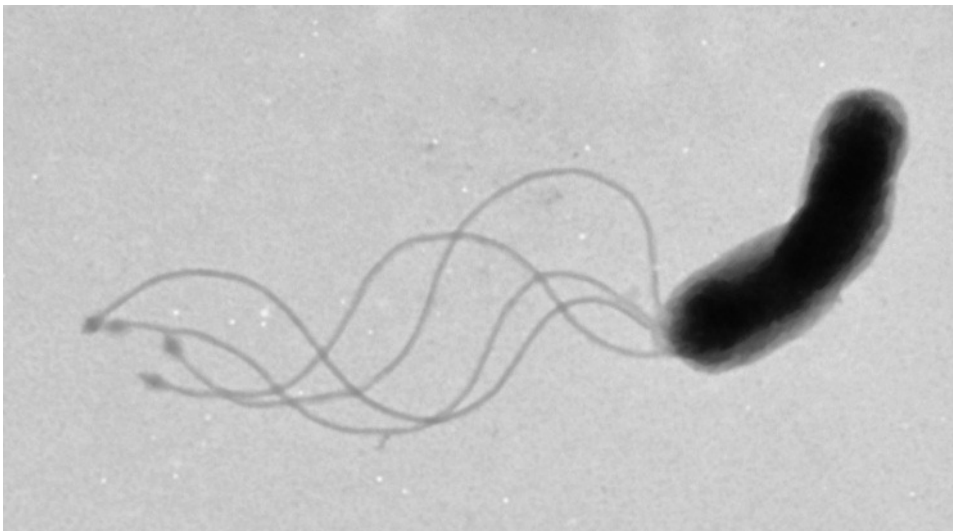
PATOGENIA

A mucosa gástrica é recoberta por camada de muco protetor, espécie de barreira natural, que faz com que o ácido clorídrico produzido não a destrua. A microaerofilia promovida pela presença do muco, a motilidade e também a produção da urease que transforma a uréia em amônia alcalinizando o meio inóspito do estômago, permitem a sobrevivência do *H.pylori*, protegendo-a do ácido clorídrico e das enzimas proteolíticas. Outras enzimas, sintetizadas pela bactéria, tais como superóxido dismutase, catalase e arginase conferem proteção contra a atividade lítica de macrófagos e neutrófilos, impedindo resposta eficaz do hospedeiro. Esses mecanismos fazem com que a infecção pelo *H. pylori* exponha a mucosa gástrica ao aparecimento de gastrite crônica, úlceras pépticas gástricas e duodenais, adenocarcinoma, linfoma gástrico e dor abdominal recorrente. A infecção pelo *H.pylori* estimula a produção de células Th1 e pouca ou quase nada de Th2; o que induz a produção de anticorpos e citocinas, que contribuem para o aumento do processo inflamatório, com conseqüentes danos às células do hospedeiro. Nem todas as pessoas que albergam *H. pylori* no estômago irão desenvolver o câncer gástrico; porém, todas que apresentam câncer gástrico são positivas para a presença do microrganismo. O câncer gástrico apresenta elevada incidência em países ocidentais; destes, 60% estão relacionados à presença de *H pylori*. O

estômago normal não contém folículos linfóides, no entanto, em pacientes com gastrite crônica ativa associada com *H. pylori*, encontra-se intenso infiltrado linfóide levando a hipótese de que a indução da gastrite por *H. pylori* poderia ser o precursor do linfoma ao longo do tempo de infecção. O desenvolvimento de câncer gástrico, raramente, ocorre abaixo dos 40 anos; crianças não desenvolvem câncer gástrico, mas a aquisição da *H. pylori* na infância pode levar a atrofia gástrica, com maior risco de desenvolverem adenocarcinoma gástrico na fase adulta.

Vários são os fatores de virulência do gênero *Helicobacter* :

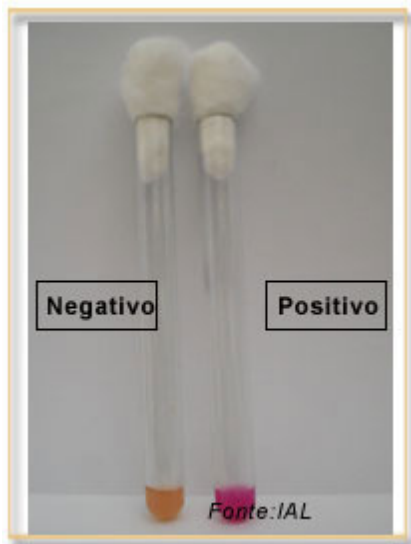
Flagelos: a motilidade flagelar essencial na penetração na mucosa e sobrevivência do organismo no estômago, protegida do suco gástrico



Micrografia eletrônica de *H. pylori*, Fonte: Department of Microbiology - University of Georgia-USA ,

Adesinas e fímbrias responsáveis pela adesão da bactéria à mucosa gástrica

Urease: hidrolisa a uréia presente no suco gástrico transformando-o em bicarbonato e amônia elevando o pH da mucosa gástrica de 6,0 para 7,0 e protegendo o microorganismo dos efeitos deletérios do pH ácido do estômago .



Teste de urease, FONTE: <http://www.anvisa.gov.br>

Mecanismos de escape: a baixa imunogenicidade do lipopolissacarídeo (LPS) da parede celular bacteriana auxilia escape da bactéria ao sistema imune do hospedeiro.

Várias outras enzimas, proteínas de superfície e genes determinam seu potencial patogênico

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Após a infecção primária, aproximadamente 50% dos indivíduos infectados poderão apresentar gastrite aguda com náuseas, vômitos e má digestão, que evoluem para a gastrite crônica, com sensação de estufamento, dor no estômago, queimação, enjoo, vomito e fezes com sangue. Seguem-se períodos de acloridria ou hipocloridria e hipercloridria, dando origem à gastrite crônica ativa, que pode evoluir para gastrite atrófica, atrofia gástrica, metaplasia e neoplasia.

Os cães e gatos podem ser assintomáticos ou apresentarem sinais inespecíficos de gastrite por outras causas ou sinais graves de gastrite aguda, com dor abdominal, vômitos intermitentes, severos e persistentes podendo conter bile e/ou sangue, apetite alternado entre diminuído ou aumentado, seletivo ou pervertido com grande ingestão de água, fezes diarreicas e/ou com sangue, desidratação, anemia, fraqueza; os quais podem evoluir para gastrite crônica com úlceras gástricas.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico humano é realizado por endoscopia digestiva alta do esôfago, estômago e duodeno : 1- com biópsia para exame histopatológico; teste de urease, PCR e cultura para detecção do *H. pylori*, e imunohistoquímica; 2- pela técnica do escovado gástrico para citologia e cultura e por métodos não-invasivos como exames sorológicos, teste respiratório e PCR para antígeno fecal, não requerendo a endoscopia. Pode-se também em casos especiais utilizar a associação de métodos. Os mesmos procedimentos diagnósticos são empregados em animais de companhia.

TRATAMENTO E PREVENÇÃO

A terapêutica em seres humanos baseia-se na associação de antibióticos e inibidor de bomba de prótons, para minimizar o efeito do ácido clorídrico gástrico. O tratamento deve ser realizado por no mínimo 15 dias, eventualmente semanas a meses e costuma ser bastante eficaz; devendo-se prevenir da reinfecção. Verificou-se que em cães e gatos, a adição de antagonista dos receptores de histamina 2, não melhorou a resposta terapêutica, sendo desnecessário alterar o pH gástrico; desta forma, simplifica e melhora a adesão do tutor do animal ao tratamento. Nesses animais, a antibioticoterapia contra *H. pylori* está indicada na ocorrência de vômitos crônicos, onde outras causas possíveis, sistêmicas, dietéticas ou anatômicas foram descartadas. Não existem medidas preventivas específicas; ambiente limpo, utensílios de cozinha e de uso pessoal e higienização correta dos alimentos e das mãos podem ajudar a diminuir o risco de infecção pela bactéria.