

Glaucoma canino e a infecção por *Helicobacter* spp.: uma possível correlação

Canine glaucoma and *Helicobacter* spp. infection: a possible relationship

Ademir Zacarias Junior^{1*}; Francielle Gibson da Silva-Zacarias²;
Mauro José Lahm Cardoso²; Ana Paula Frederico Rodrigues Loureiro Bracarense³

Resumo

O aparelho da visão nos animais domésticos é bastante complexo e delicado, formado pelo bulbo ocular e seus anexos. Distúrbios que comprometam o equilíbrio entre a produção e a drenagem do humor aquoso podem resultar em variações da pressão intra-ocular e glaucoma. A síndrome do paciente glaucomatoso apresenta aproximadamente 0,5% de incidência nos cães e é uma das principais causas de cegueira, dor ocular e indicação de cirurgias para enucleação. Os glaucomas secundários são frequentes e podem resultar de quadros de uveíte causadas pela infecção por bactérias dos gêneros *Brucella*, *Leptospira*, *Ehrlichia*, entre outros agentes etiológicos. Nos humanos, as bactérias do gênero *Helicobacter* tem atraído a atenção dos oftalmologistas, pois potencialmente atuam na patogênese de diversos problemas oculares, incluindo o glaucoma. Em cães, não foram realizados estudos que correlacionem a origem dos glaucomas ou uveítes secundárias com bactérias do gênero *Helicobacter*. Considerando que a uveíte com causas diversas nos cães é muito frequente e que, comprovadamente, há associação entre bactérias do gênero *Helicobacter* e esta condição em humanos, evidencia-se a importância de estudos que avaliem estes aspectos também em animais de companhia, facilitando a compreensão da etiopatogenia dos glaucomas e possivelmente acarretando na proposição de protocolos terapêuticos mais eficazes para os pacientes glaucomatosos.

Palavras-chave: Uveíte, patogenia, helicobactéria, *H. pylori*

Abstract

The ocular system in domestic animals is very complex and delicate, and composed for the eyeball and ocular adnexal. Disorders that affect the balance between production and outflow of aqueous humor can result in variations in intraocular pressure and glaucoma. Syndrome glaucomatous presents approximately 0.5% incidence in dogs and is a leading cause of blindness, eye pain and surgeries for enucleation. The secondary glaucoma are frequent and result of uveitis by bacteria of the genus *Brucella*, *Leptospira*, *Ehrlichia*, and other etiologic agents. In humans, the bacteria of the genus *Helicobacter* has attracted the attention of ophthalmologists because potentially operate in the pathogenesis of several eye problems, including glaucoma. In dogs, there are no studies that correlate the origin of glaucoma or secondary uveitis to bacteria of the genus *Helicobacter*. Whereas uveitis with unknown cause in dogs is very common and proven association between bacteria of the genus *Helicobacter* and this condition

¹ Prof. Assistente, Setor de Veterinária e Produção Animal, Universidade Estadual do Norte do Paraná, UENP, Bandeirantes, PR. E-mail: zacarias@uenp.edu.br

² Profs. Adjuntos, Setor de Veterinária e Produção Animal, UENP, Bandeirantes, PR. E-mail: francielleg@uenp.edu.br; maurolahm@uenp.edu.br

³ Prof^a Associada, Dept^o de Medicina Veterinária Preventiva, Universidade Estadual de Londrina, UEL, Londrina, PR. E-mail: anapaula@uel.br

* Autor para correspondência

in humans, increases the importance of studies that evaluate these aspects also in pets, helping the understanding of pathogenesis and resulting in proposing therapeutic protocols most effective for glaucoma patients.

Key words: Uveitis, pathogenesis, helicobacteria, *H. pylori*

Revisão Bibliográfica

O aparelho da visão nos animais domésticos é bastante complexo e delicado, formado pelo bulbo ocular e seus anexos. O bulbo pode ser dividido em túnicas fibrosa (córnea e esclera), vascular (íris, corpo ciliar e coroide) e nervosa (retina). Os anexos oculares têm a função de proteção do bulbo e são compostos pela órbita ocular, fáscia orbital, músculos e gordura extraoculares, pálpebras e conjuntiva (SLATTER, 2005; LAUS, 2009). Internamente, o bulbo ocular é dividido em câmaras preenchidas por meios transparentes denominados humor aquoso e humor vítreo. Estes possuem a função de transmissão e refração do raio luminoso sobre a retina e também da manutenção da pressão interna do globo, mantendo-o distendido (LAUS, 2009).

O humor aquoso é produzido pelo corpo ciliar e liberado na câmara posterior, sendo responsável pelo suporte trófico e remoção de metabólitos da córnea e da lente. Tem aspecto incolor e baixa viscosidade, principalmente pela alta concentração de água e baixo teor proteico. Este humor atinge a câmara anterior através da pupila e é drenado pelo ângulo iridocorneal e pela via úveoescleral (via não convencional) para atingir a circulação sanguínea, mantendo a pressão intraocular (PIO) em níveis fisiologicamente aceitáveis (SLATTER, 2005; LAUS, 2009).

O humor vítreo é composto por 99% de água e 1% de colágeno e ácido hialurônico, conferindo consistência gelatinosa e aspecto límpido. Essa substância contém apenas pequena quantidade de células semelhantes a histiócitos, conhecidas como hialócitos, e alguns fibroblastos. O vítreo é responsável principalmente pela manutenção da forma do globo ocular e auxilia na manutenção da retina em sua posição normal (MCGAVIN;

ZACHARY, 2009). O mecanismo de produção e renovação do humor vítreo não está completamente elucidado, sendo formado pela secreção das células não neuronais da retina e do epitélio não pigmentado do corpo ciliar. Apesar do número reduzido de enfermidades que acometem diretamente o humor vítreo, esta estrutura pode promover a difusão de mediadores inflamatórios uveais ou retinianos, assim como participar da patogênese do glaucoma (WILCOCK, 2009).

Distúrbios que comprometam o equilíbrio entre a produção e a drenagem do humor aquoso podem resultar em variações da PIO. Em virtude da falta de evidências de condições patológicas que promovam o aumento da produção de humor aquoso, frequentemente o aumento da PIO é atribuído a distúrbios de drenagem que podem resultar em glaucoma nos cães (TINSLEY; BETTS, 1993; SLATTER, 2005).

O glaucoma apresenta aproximadamente 0,5% de incidência nos cães e é uma das principais causas de cegueira, dor ocular e indicação de cirurgias para enucleação (MARTINS; VICENTI; LAUS, 2006; STROM et al., 2011a; OLBERTZ; PERLMANN; MONTIANI-FERREIRA, 2012). Com base em estudos em humanos, a definição de glaucoma se tornou mais ampla, não levando somente em consideração o aumento da PIO, mas também as manifestações por vias vasculares, citotóxicas e neurais compreendendo a Síndrome Glaucomatosa. O processo resulta na perda progressiva da sensibilidade e função, seguido da morte das células ganglionares da retina, da perda de axônios do nervo óptico, escavação da cabeça do nervo óptico, redução progressiva dos campos visuais e perda da visão. O aumento da PIO frequentemente está associado, tornando-se um fator de risco para o desenvolvimento da neuropatia óptica (MARTINS; VICENTI; LAUS, 2006).

Os glaucomas caninos são classificados de acordo com a causa (congénito, primário ou secundário), aspecto do ângulo de drenagem (aberto, estreito ou fechado) e estágio da doença (agudo ou crônico) (GELATT, 2007). Os glaucomas congênitos estão relacionados a anormalidades graves do ângulo iridocorneal e ocorrem muito precocemente (antes de um ano de vida). As formas primárias não estão associadas a alterações oculares prévias, no entanto algumas raças são predispostas ao desenvolvimento desta condição (STROM et al., 2011a).

Os glaucomas secundários são duas ou três vezes mais frequentes que os primários e resultam de outras doenças intraoculares pré-existentes ou concorrentes que causem obstrução física da drenagem do humor aquoso (MARTINS; VICENTI; LAUS, 2006; STROM et al., 2011b). Usualmente são condições unilaterais não-hereditárias, porém as doenças que iniciaram seu desenvolvimento podem apresentar predisposição genética em algumas raças, como catarata e luxação do cristalino (GELATT; BROOKS, 1999). Entre as principais causas estão a luxação do cristalino, traumas, cirurgias intraoculares, hifema, neoplasias intraoculares e uveítes com etiologias diversas (GELATT; MACKAY, 2004; STROM et al., 2011b; OLBERTZ; PERLMANN; MONTIANI-FERREIRA, 2012). Segundo estudo de Strom et al. (2011b), as principais raças caninas que apresentaram predisposição ao desenvolvimento do glaucoma secundário foram Cairn Terrier, Jack Russell Terrier e Cocker Spaniel.

Nos cães, a uveíte é a causa principal dos glaucomas secundários devido à obstrução do ângulo de drenagem com fibrina, restos celulares, células inflamatórias e sanguíneas (GIONFRIDDO, 1995). As uveítes com etiologias diversas apresentam prevalências que variam entre os estudos, sendo identificadas em 44,9%, 23% e 7,1% dos casos estudados (JOHNSEN; MAGGS; KASS, 2006; STROM et al., 2011b; GELATT; MACKAY, 2004). Os processos infecciosos destacam-se na etiologia da uveíte canina e podem ser causadas por

microrganismos dos gêneros *Borrelia*, *Brucella*, *Leptospira*, *Ehrlichia*, *Leishmania*, *Toxoplasma*, *Paramyxovirus*, entre outros (LAUS, 2009).

Em humanos, as uveítes lideram as causas de grave perda visual na população mais jovem resultando em alta morbidade e prejuízo socioeconômico (SUTTORP-SCHULTEN; ROTHOVA, 1996). As infecções do trato digestório por bactérias dos gêneros *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella* e *Chlamydia* foram sugeridas como desencadeadoras de uveítes agudas, através da constante liberação de material antigênico na circulação por lesões intestinais e estimulação persistente de reação imune em órgãos como o olho (OTASEVIC et al., 2005). Além dessas bactérias, o gênero *Helicobacter* tem atraído a atenção dos oftalmologistas, pois potencialmente a *H. pylori* atua na patogênese de problemas oculares (KOUNTOURAS et al., 2001). Os olhos e anexos oculares podem ser acometidos por lesões que acarretam blefarite, conjuntivite crônica, calázio, ceratite, coriorretinopatia central, uveíte e glaucoma (IZZOTTI et al., 2009; SACCÀ et al., 2006). Recentemente, estudos em humanos demonstraram a possível associação deste agente a diversas manifestações externas ao trato digestório em doenças cardiovasculares, neurológicas, metabólicas, hepatobiliares e hematológicas, além das desordens oftalmológicas (FIGURA et al., 2010; SUZUKI et al., 2011; BANIC et al., 2012).

O gênero *Helicobacter* é composto por bactérias Gram negativas, espiraladas ou em forma de “S”, flageladas, algumas com fibrilas periplasmáticas e produtoras de urease, descritas pela primeira vez em 1893 e taxonomicamente classificadas em 1989 (HERMANNNS et al., 1995; OWEN, 1998; NEIGER; SIMPSON, 2000). Essas bactérias são encontradas especialmente no estômago de humanos, cães, gatos, furões, suínos, macacos (HERMANNNS et al., 1995), entre outros. Em contraste com as outras Gram negativas que colonizam a mucosa intestinal, essas bactérias possuem predileção pela mucosa gástrica (OTASEVIC, et al. 2005). A espécie *H. pylori* é considerada a principal causa de úlceras

pépticas, gastrite, tumores gástricos e linfoma gástrico primário em humanos. Em cães e gatos são descritas outras espécies que colonizam o sistema digestório como *H. felis*, *H. canis*, *H. bizzozeronii*, *H. salomonis*, *H. pylori*, *H. bilis* e *H. pametensis* (NEIGER; SIMPSON, 2000).

O glaucoma é a segunda causa mundial de cegueira nos humanos, e a principal causa de lesões irreversíveis no bulbo ocular, porém diversos aspectos etiológicos e da patogenicidade são desconhecidos (IZZOTTI et al., 2009). A frequência elevada da infecção gástrica por *H. pylori* entre pacientes glaucomatosos na Grécia foi evidenciada através da identificação histológica do agente na mucosa gástrica dos avaliados. O estudo não indicou uma relação causal entre o agente etiológico e a afecção ocular, indicando a necessidade de novas pesquisas. Os autores sugerem que a infecção por *H. pylori* pode aumentar a incidência ou a gravidade dos glaucomas pela liberação de substâncias vasoativas e pró-inflamatórias (citocinas, eicosanóides, proteínas de fase aguda), assim como a ativação e agregação plaquetária, estimulação de células inflamatórias mononucleares e produção de radicais livres (KOUNTOURAS et al., 2001).

Estudos em seres humanos demonstraram elevada frequência de infecção gástrica por *H. pylori* em pacientes glaucomatosos (KOUNTOURAS et al., 2001, 2002; HONG et al., 2007). Adicionalmente, quando os pacientes foram tratados para erradicar a bactéria, ocorreu redução da PIO e melhora da visão (KOUNTOURAS et al., 2002). Entretanto, em um estudo com amostras de soro a frequência de soropositividade para *H. pylori* em pacientes com glaucoma não foi significativa em relação ao grupo controle (pacientes sem glaucoma) (GALLOWAY et al., 2003). É provável que as diferenças entre os resultados decorra do tamanho das amostras e dos métodos utilizados para detecção do agente (histopatologia de biópsias gástricas e método de ELISA).

Em outro estudo, quando anticorpos (IgG) específicos para *H. pylori* do humor aquoso foram analisados, constatou-se elevação significativa em pacientes com glaucoma. A concentração sérica também foi maior nesses indivíduos. Além disso, as alterações da cabeça do nervo óptico ao exame oftalmológico foram associadas à elevação significativa da concentração de anticorpos anti-*H. pylori* no humor aquoso (KOUNTOURAS et al., 2003). Em estudo posterior, também mensurando a IgG específica para a *H. pylori* no humor aquoso de pacientes glaucomatosos, não foi demonstrada a relação da infecção com o glaucoma de ângulo aberto primário. Porém, houve elevada concentração de anticorpos no humor aquoso de pacientes com o glaucoma pseudoexfoliativo (RAZEGHINEJAD et al., 2006).

Em pacientes glaucomatosos com PIO normal, a análise sorológica indicou maior prevalência de infectados entre os acometidos do que entre os indivíduos sem alterações oculares do grupo controle. Sugere-se que a infecção por *H. pylori* pode estar associada com o aumento dos riscos de desenvolvimento desta afecção ocular, assim como a bactéria pode participar no desenvolvimento ou progressão do glaucoma (KIM et al., 2011; SUZUKI et al., 2011).

Recentemente, em um estudo com o objetivo de avaliar a relação de *H. pylori* na patogenia dos glaucomas primários realizou-se biópsia durante o tratamento cirúrgico com a trabeculectomia, sendo identificada a bactéria no trabeculado e na íris dos pacientes. Esse achado indica que a bactéria está presente nos tecidos oculares e possivelmente está ligada de forma direta aos danos causados pelo glaucoma (ZAVOS et al., 2012).

Na tentativa de elucidação da patogenia do *H. pylori* no glaucoma, diversos autores propuseram teorias sobre os mecanismos que resultam na neuropatia associada ao glaucoma. No estômago, um dos fatores mais característicos da bactéria é a produção de urease, capaz de catalisar a ureia e

propiciar um meio alcalino (MARSHALL et al., 1987). O *H. pylori* pode se aderir à mucosa gástrica, favorecendo a penetração de produtos antigênicos nas células, dificultando sua eliminação e resultando em resposta imune persistente (STABILE; SMITH; WEEKS, 2005). Assim, o mais provável é que os mecanismos fundamentais da patogênese do *H. pylori* nas doenças extragástricas estejam diretamente relacionados ao efeito bacteriano direto, além dos sinais sistêmicos causados pela liberação dos mediadores pró-inflamatórios e pela reação cruzada entre a bactéria e os antígenos do hospedeiro (GASBARRINI et al., 2004; IZZOTTI et al., 2009).

O globo ocular possui diversos substratos com função antioxidante que protegem as células e evitam a morte pelo estresse oxidativo (IZZOTTI et al., 2009). No humor aquoso o ácido ascórbico está presente em altas concentrações (SACCÀ et al., 2007, HANASHIMA; NAMIKI, 1999; GUAQUIL; VERA; GOLDE, 2001), assim como a glutathione (RICHER; ROSE, 1998). Na malha trabecular é possível identificar as enzimas glutathione peroxidase e glutathione reductase, além de superóxido dismutase e catalase, responsáveis por proteger os tecidos oculares quando as concentrações de H_2O_2 estão elevadas (IZZOTTI et al., 2009). O trabeculado também é fundamental para a hidrodinâmica do humor aquoso, pois o aumento da PIO representa o principal fator de risco para a neuropatia glaucomatosa (SOMMER et al., 1991).

A elevação da pressão pode acarretar morte direta das células ganglionares retinianas pelo bloqueio do fluxo axoplasmático e remoção de fatores neurotróficos, como *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) ou *nerve growth factor* (NGF). Ocorre hipóxia dos tecidos e lesão por reperfusão, assim como a produção exacerbada de radicais livres e óxido nítrico que podem acentuar a morte das células retinianas e interferir com a função da malha trabecular, agravando o aumento da PIO. Em condições normais a permeabilidade da malha

trabecular é influenciada pelo efeito vasoconstritor da endotelina-1 e balanceado pelo efeito dilatador do óxido nítrico (HAEFLIGER et al., 1999). Com a presença de radicais livres no paciente glaucomatoso, o óxido nítrico gera produtos tóxicos agravando a condição metabólica do trabeculado, alterando sua função e motilidade (TAMM; LUTJEN, 1998).

Um importante elemento para a morte celular e comprometimento das células do trabeculado é a toxicidade gerada pelo glutamato. Este elemento é um neurotransmissor responsável pela transmissão sináptica, no entanto com o glaucoma, os radicais livres aumentam as concentrações de glutamato extracelular, que ativa os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), influxo de íons cálcio, produção de óxido nítrico, ativação de caspases e fatores de transcrição resultando em apoptose e morte celular retiniana (IZZOTTI et al., 2009).

A patogenia do glaucoma pela infecção por *H. pylori* poderia resultar da agregação leucocitária e plaquetária. Além disso, a infecção favoreceria a liberação de substâncias vasoativas e elementos pró-inflamatórios como as citocinas (interleucinas 1, 6, 8, 10, 12, fator de necrose tumoral- α e interferon- γ), eicosanoides (leucotrienos e prostaglandinas) e proteínas de fase aguda (fibrinogênio e proteína C-reativa) (KOUNTOURAS; ZAVOS; CHATZOPOULOS, 2004). Adicionalmente, poderia haver a estimulação de células mononucleares para a indução de fatores teciduais de conversão do fibrinogênio, complementando o desenvolvimento de reação cruzada entre antígenos endoteliais e de *H. pylori* e a intensa indução de estresse oxidativo com a circulação de peróxidos lipídicos (IZZOTTI et al., 2009). O aumento de endotelina-1 pode causar intensa vasoconstrição dos vasos do nervo óptico, assim como o óxido nítrico induz à toxicidade. Adicionalmente, o óxido nítrico atuando como potente neurotoxina, promove a morte celular. Esses eventos influenciam no processo de apoptose, acarretando a indução ou progressão da neuropatia glaucomatosa associada a *H. pylori* (ITZHAKI et al., 2004; KOUNTOURAS; ZAVOS;

CHATZOPOULOS, 2004; FARSHAD; JAPONI; ALBORZI, 2009; ZAVOS et al., 2012).

Além disso, anticorpos séricos específicos para *H. pylori* são encontrados em grande quantidade, podendo atingir o tecido nervoso pela quebra da barreira hemato-encefálica e causar a morte celular de células retinianas contribuindo para as lesões glaucomatosas. Essa quebra tem sido associada aos mediadores inflamatórios e pelo estresse oxidativo induzidos pela infecção (KOUNTOURAS, 2009). Aparentemente, os mesmos mecanismos podem ser implicados na quebra da barreira hemato-aquosa (ZAVOS et al., 2012). Adicionalmente, a citotoxina VacA induzida pela bactéria apresenta atividade quimiotática para mastócitos provenientes da medula óssea. Estes, após a estimulação do hormônio estimulador da corticotropina, liberam histamina e outros elementos pró-inflamatórios e vasoativos que facilitam a ruptura das barreiras hemato-encefálica e aquosa (KOUNTOURAS, 2009). Há o influxo de monócitos possivelmente infectados com *H. pylori* e também de anticorpos pelas barreiras comprometidas, possivelmente contribuindo para o desenvolvimento e progressão do glaucoma (KOUNTOURAS et al., 2003; WANG; WU; LEI, 2009)

Em cães, não foram realizados estudos que correlacionem a origem dos glaucomas ou uveítes secundárias com bactérias do gênero *Helicobacter*, assim como auxiliem na compreensão dos eventos patológicos nessas oftalmopatias. Considerando que a uveíte com causa desconhecida nos cães é muito frequente (GELATT; MACKAY, 2004) e que há associação entre bactérias do gênero *Helicobacter* e esta condição em humanos, evidencia-se a importância de estudos que avaliem estes aspectos em animais de companhia.

As espécies que reconhecidamente foram descritas na mucosa gástrica de cães são *H. felis*, *H. bizzozeronii*, *H. salomonis*, *H. heilmannii* (HANNINEN et al., 1996; JALAVA et al., 1997; NEIGER; SIMPSON, 2000), e mais recentemente

H. cynogastricus (VAN DEN BULCK et al., 2006). Em camundongos, *H. felis* causa inflamação gástrica crônica que gradualmente progride para tumores gástricos, estabelecendo um modelo de estudo para as doenças gástricas induzidas pela *H. pylori* em humanos (CUI et al., 2004).

Inversamente a todo o conhecimento da patogenia da infecção por *H. pylori* em humanos, os estudos sobre esses mecanismos nas infecções por espécies não-*H. pylori* em cães são escassos, apesar das evidências de que 67 a 100% dos cães possuem ao menos uma espécie de *Helicobacter* spp. na mucosa gástrica (NEIGER; SIMPSON, 2000). A positividade para *Helicobacter* spp. no estômago de cães sadios estudados em diferentes países variou entre 83% a 96% com o exame de histopatologia (YAMASAKI; SUEMATSU; TAKAHASHI, 1998; VAN DEN BULCK et al., 2005; MOUTINHO et al., 2007).

As espécies *H. felis*, *H. heilmannii*, *H. bizzozeronii* e *H. salomonis* foram encontradas colonizando o estômago de cães, gatos e com menor frequência os humanos (VAN DEN BULCK et al., 2005). As diferentes espécies de *Helicobacter* que infectam a mucosa gástrica dos cães podem ocorrer de forma isolada ou com infecções mistas (VAN DEN BULCK et al., 2005). Recentemente, um estudo com cães com histórico de vômitos e cães assintomáticos mostrou a presença de *H. bizzozeronii* (37%) e *H. salomonis* (37%) como agente infeccioso único ou em associação com *H. heilmannii* e/ou *H. felis*. Neste estudo, 28 amostras foram positivas para o gênero *Helicobacter*, mas negativas para as espécies testadas, indicando que outras espécies poderiam infectar a mucosa gástrica dos animais testados (TAKEMURA et al., 2012). Em outros estudos, *H. bizzozeronii* também havia sido identificada como a espécie mais prevalente em cães e a espécie *H. felis* havia sido mais frequente (CATTOLI et al., 1999; VAN DEN BULCK et al., 2005; CAMARGO et al., 2002). Após a inoculação experimental de *H. pylori* em cães observou-se inflamação na mucosa gástrica (RANDIN et al.,

1990), no entanto em cães naturalmente infectados essa espécie não foi encontrada (CAMARGO et al., 2002; CATTOLI et al., 1999; EATON et al., 1996; TAKEMURA et al., 2012). Considerando o contato próximo entre os cães e os humanos, os dados da literatura indicam que os animais de companhia não atuam como fonte de infecção de *H. pylori* (TAKEMURA et al., 2012).

No entanto, a relação entre a presença das helicobactérias em cães e as manifestações clínicas ainda não estão definidas, pois as mesmas são encontradas tanto em animais hígidos quanto naqueles com algum distúrbio gastrointestinal. O modo de transmissão dessa bactéria ainda é incerto, porém são indicadas as possibilidades fecal-oral e oral-oral (TAKEMURA, 2007). Um estudo demonstrou a prevalência de 71,1% de DNA da bactéria na cavidade oral de uma população canina na Itália (RECORDATI et al., 2007).

O potencial zoonótico e a importância dos animais como reservatórios naturais não estão bem esclarecidos (TAKEMURA, 2007), porém de acordo com os resultados de De Groote et al. (2005) e Van den Bulck et al. (2005) o contato com cães pode ser considerado um fator de risco para os humanos quanto à infecção por *Helicobacter* não-*pylori*.

Em animais, o diagnóstico histopatológico é uma ferramenta importante e frequentemente utilizada no diagnóstico e na prevenção do glaucoma. A avaliação de um globo ocular enucleado pode auxiliar na confirmação do diagnóstico para o controle da condição e determinar o prognóstico para o olho remanescente. As alterações usualmente observadas à microscopia são o adelgaçamento da córnea, esclera e coróide devido à buftalmia, perda da continuidade da membrana de Descemet, edema de córnea, atrofia de toda a úvea, morte de células ganglionares e atrofia da retina, além de escavação do nervo óptico (OLBERTZ; PERLMANN; MONTIANI-FERREIRA, 2012).

Muito embora avanços nas cirurgias venham

aumentando as perspectivas no manejo do glaucoma, a terapia médica mantém-se como componente importante no controle da síndrome glaucomatosa (RIBEIRO; MARTINS; LAUS, 2007). A maioria das substâncias preconizadas foi concebida para diminuir a PIO. São classificadas, segundo seu mecanismo de ação, em agentes capazes de reduzir a produção do humor aquoso (agonistas adrenérgicos e inibidores da anidrase carbônica), agentes que aumentam a drenagem do humor aquoso (agentes colinérgicos e análogos das prostaglandinas) e aqueles que atuam nas duas situações da dinâmica desse fluido ocular (antagonistas adrenérgicos) (RIBEIRO; MARTINS; LAUS, 2007; WILLIS, 2004).

Especificamente nos glaucomas secundários à uveíte, alguns fármacos são contraindicados devido aos potenciais efeitos colaterais nesta condição. A pilocarpina provoca quebra da barreira hemato-aquosa elevando os níveis de proteína do humor aquoso (WILLIS, 2004) e os análogos das prostaglandinas devido à elevada presença das prostaglandinas no humor aquoso nestes quadros (RIBEIRO; MARTINS; LAUS, 2007).

Atualmente, o tratamento do glaucoma canino abrange apenas o controle da PIO, reduzindo a dor do paciente e controlando a perda visual. Progressivamente a função visual tende a piorar, pois não há nenhuma substância capaz de impedir a apoptose retiniana (RIBEIRO; MARTINS; LAUS, 2007). Esta condição torna o glaucoma uma afecção com prognóstico reservado em longo prazo, acarretando desconforto e perda visual importante, reforçando a necessidade de conhecimento dos mecanismos e dos agentes etiológicos envolvidos nos quadros secundários à uveíte.

Considerações Finais

Este trabalho tem como objetivo propor a hipótese de que os cães possam sofrer com a patogênese da infecção crônica pelas diversas espécies de *Helicobacter*, e assim como os humanos,

apresentar síndromes oftalmológicas induzidas pela infecção por helicobactérias. Conclui-se assim, que o desenvolvimento de pesquisas será fundamental para o entendimento da patogenia das infecções por *Helicobacter* em animais, a determinação das espécies envolvidas e os sinais apresentados, bem como poderá contribuir para o estabelecimento de modelos experimentais para as doenças oftalmológicas em seres humanos. Comprovando-se essa hipótese, novas pesquisas poderão culminar na proposição de protocolos terapêuticos mais eficazes para os pacientes com glaucoma, principalmente atuando de forma direta nos potenciais agentes etiológicos envolvidos e estabelecendo medidas profiláticas adequadas, resultando em menor morbidade e custos para o proprietário.

Referências

- BANIC, M.; FRANCESCHI, F.; BABIC, Z.; GASBARRINI, A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, New Jersey, v. 17, n. 1, p. 49-55, 2012.
- CAMARGO, P. L.; BRACARENSE, A. P. F. R. L.; ALFIERI, A. A.; HAGIWARA, M. K. H. *Helicobacter* spp. in dogs and cats from South Brazil. In: WORLD VETERINARY CONGRESS, 27., 2002, Tunis. *Proceedings...* Tunis: [s.n], 2002. p. 255.
- CATTOLI, G.; VAN VUGT, R.; ZANONI, R. G.; SANGUINETTI, V.; CHIOCCETTI, R.; GUALTIERI, M.; VANDENBROUCKE-GRAULS, C. M.; GAASTRA, W.; KUSTERS, J. G. Occurrence and characterization of gastric *Helicobacter* spp. in naturally infected dogs. *Veterinary Microbiology*, Oxford, v. 70, n. 3-4, p. 239-250, 1999.
- CUI, G.; KOH, T. J.; CHEN, D.; ZHAO, C. M.; TAKAISHI, S.; DOCKRAY, G. J.; VARRO, A.; ROGERS, A. B.; FOX, J. G.; WANG, T. C. Over expression of glycine-extended gastrin inhibits parietal cell loss and atrophy in the mouse stomach. *Cancer Research*, Philadelphia, v. 64, n. 22, p. 8160-8166, 2004.
- DE GROOTE, D.; VAN DOORN, L. J.; VAN DEN BULCK, K.; BANADME, P.; VIETH, M.; STOLTE, M.; DEBONGNIE, J. C.; BURETTE, A.; HAESEBROUCK, F.; DUCATELLE, R. Detection of non-*pylori Helicobacter* species in "*Helicobacter heilmannii*"-infected humans. *Helicobacter*, New Jersey, v. 10, n. 5, p. 398-406, 2005.
- EATON, K. A.; DEWHIRST, F. E.; PASTER, B. J.; TZELLAS, N.; COLEMAN, B. E.; PAOLA, J.; SHERDING, R. Prevalence and varieties of *Helicobacter* species in dogs from random sources and pet dogs: animal and public health implications. *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, v. 34, n. 12, p. 3165-3170, 1996.
- FARSHAD, S.; JAPONI, A.; ALBORZI, A. *Helicobacter pylori* and extragastric disorders in the past 10 years. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, Dubai, v. 11, n. 2, p. 123-132, 2009.
- FIGURA, N.; FRANCESCHI, F.; SANTUCCI, A.; BERNARDINI, G.; GASBARRINI, G.; GASBARRINI, A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, New Jersey, v. 15, n. 1, p. 60-68, 2010.
- GALLOWAY, P. H.; WARNER, S. J.; MORSHED, M. G.; MIKELBERG, F. S. *Helicobacter pylori* infection and the risk for open-angle glaucoma. *Ophthalmology*, Rochester, v. 110, n. 5, p. 922-925, 2003.
- GASBARRINI, A.; CARLONI, E.; GASBARRINI, G.; CHISHOLM, S. A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases – other *Helicobacters*. *Helicobacter*, New Jersey, v. 9, n. 1, p. 57-66, 2004.
- GELATT, K. *Veterinary ophthalmology*. 4. ed. Philadelphia: Lea&Febiger, 2007. 1696 p.
- GELATT, K. N.; BROOKS, D. E. The canine glaucomas. In: GELATT, K.N. *Veterinary ophthalmology*. 3. ed. Malvern: Lea&Febiger, 1999. p. 701-754.
- GELATT, K. N.; MACKAY, E. O. *Veterinary Microbiology*, Oxford, v. 75, n. 4, p. 245-259, 2004.
- GIONFRIDDO, J. R. Recognizing and managing acute and chronic cases of glaucoma. *Veterinary Medicine*, Ohio, v. 90, p. 265-275, 1995.
- GUAQUIL, V. H.; VERA, J. C.; GOLDE, D. W. Mechanism of vitamin C inhibition of cell death induced by oxidative stress in glutathione-depleted HL-60 cells. *The Journal of Biological Chemistry*, Rockville, v. 276, n. 44, p. 40955-40961, 2001.
- HAEFLIGER, I. O.; DETTMANN, E.; LIU, R.; MEYER, P.; PRÜNTE, C.; MESSERLI, J.; FLAMMER, J. Potencial role of nitric oxide and endothelin in the pathogenesis of glaucoma. *Survey of Ophthalmology*, Plymouth, v. 43, n. 1, p. S51-S58, 1999.
- HANASHIMA, C.; NAMIKI, H. Reduced viability of vascular endothelial cells by high concentration of ascorbic acid in vitreous humor. *Cell Biology International*, Aberdeen, v. 23, n. 4, p. 287-298, 1999.

- HANNINEN, M. L.; HAPPONEN, I.; SAARI, S.; JALAVA, K. Culture and characteristics of *Helicobacter bizzozeronii*, a new canine gastric *Helicobacter* sp. *International Journal of Systematic Bacteriology*, London, v. 46, n. 3, p. 160-166, 1996.
- HERMANN, W.; KREGEL, K.; BREUER, W.; LECHNER, J. *Helicobacter*-like organisms: histopathological examination of gastric biopsies from dogs and cats. *Journal of Comparative Pathology*, Bristol, v. 112, n. 3, p. 307-318, 1995.
- HONG, Y.; ZHANG, C.; DUAN, L.; WANG, W. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and open angle glaucoma in China. *Asian Journal of Ophthalmology*, Amsterdam, v. 9, n. 5, p. 205-208, 2007.
- ITZHAKI, R. F.; WOZNIAK, M. A.; APPELT, D. M.; BALIN, B. J. Infiltration of the brain by pathogens causes Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, Rochester, v. 25, n. 5, p. 619-627, 2004.
- IZZOTTI, A.; SACCA, S. C.; BAGNIS, A.; RECUPERO, S. M. Glaucoma and *Helicobacter pylori* infection. Correlations and Controversies. *British Journal of Ophthalmology*, London, v. 93, n. 11, p. 1420-1427, 2009.
- JALAVA, K.; KAARTINEN, M.; UTRIAINEN, M.; HAPPONEN, I.; HANNINEN, M. L. *Helicobacter salomonis* sp. nov.; a canine gastric *Helicobacter* sp. related to *Helicobacter felis*, and *Helicobacter bizzozeronii*. *International Journal of Systematic Bacteriology*, London, v. 47, n. 4, p. 975-982, 1997.
- JOHNSON, D. A. J.; MAGGS, D. J.; KASS, P. H. Evaluation of risk factors for development of secondary glaucoma in dogs: 156 cases (1999-2004). *Journal of the American Medical Association*, Chicago, v. 229, p. 1270-1274, 2006.
- KIM, J. M.; KIM, S. H.; PARK, K. H.; HAN, S. Y.; SHIM, H. S. Investigation of the association between *Helicobacter pylori* infection and normal tension glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. v. 52, n. 2, p. 665-668, 2011.
- KOUNTOURAS, J. *Helicobacter pylori*: an intruder involved in conspiring glaucomatous neuropathy. *British Journal of Ophthalmology*, London, v. 93, n. 11, p. 1413-1415, nov. 2009.
- KOUNTOURAS, J.; MYLOPOULOS, N.; BOURA, P.; BESSAS, C.; CHATZOPOULOS, D.; VENIZELOS, J.; ZAVOS, C. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and glaucoma. *Ophthalmology*, Rochester, v. 108, n. 3, p. 599-604, 2001.
- KOUNTOURAS, J.; MYLOPOULOS, N.; CHATZOPOULOS, D.; ZAVOS, C.; BOURA, P.; KONSTAS, A. G.; VENIZELOS, J. Eradication of *Helicobacter pylori* may be beneficial in the management of chronic open-angle glaucoma. *Archives of Internal Medicine*, Chicago, v. 162, n. 11, p. 1237-1244, 2002.
- KOUNTOURAS, J.; MYLOPOULOS, N.; CHATZOPOULOS, D.; ZAVOS, C.; BOURA, P.; KONSTAS, A. G.; VENIZELOS, J. Increased levels of *Helicobacter pylori* IgG antibodies in aqueous humor of patients with primary open-angle and exfoliation glaucoma. *Graefe Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, New York, v. 241, n. 11, p. 884-890, 2003.
- KOUNTOURAS, J.; ZAVOS, C.; CHATZOPOULOS, D. Primary open-angle glaucoma: pathophysiology and treatment. *Lancet*, London, v. 364, n. 9442, p. 1311-1312, 2004.
- LAUS, J. L. *Oftalmologia clínica e cirúrgica em cães e gatos*. São Paulo: Roca, 2009. 248 p.
- MARSHALL, B. J.; BARRET, L.; PRAKASH, C.; McCALLUM, R. W.; GUER RANT, R. L. Survival of *Campylobacter pylori* associated gastritis and peptic ulcer disease at acid pH. *Gastroenterology*, Michigan, v. 92, p. 1517, 1987.
- MARTINS, B. C.; VICENTI, F. A. M.; LAUS, J. L. Síndrome glaucomatosa em cães – parte 1. *Ciência Rural*, Santa Maria, v. 36, n. 6, p. 1952-1958, nov./dez. 2006.
- MCGAVIN, M. D.; ZACHARY, J. F. Olhos, pálpebras, conjuntiva e órbita. In: *Bases da patologia veterinária*. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. p. 1349-1413.
- MOUTINHO, F. Q.; THOMASSIAN, A.; WATANABE, M. J.; SUZANO, S. M. C.; SEQUEIRA, J. L. Prevalência de helicobactérias e alterações na mucosa gástrica de cães saudáveis. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, Belo Horizonte, v. 59, n. 4, p. 1080-1083, 2007.
- NEIGER, R.; SIMPSON, K.W. *Helicobacter* infection in dogs and cats: facts and fiction. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, Malden, v. 14, n. 2, p. 125-133, 2000.
- OLBERTZ, L.; PERLMANN, E.; MONTIANI-FERREIRA, F. Achados histopatológicos do glaucoma em cães e gatos. *Clínica Veterinária*, São Paulo, v. 99, p. 66-76, 2012.
- OTASEVIC, L.; WALDUCK, A.; MEYER, T. F.; AEBISCHER, T.; HARTMANN, C.; ORLIC, N.; PLEYER, U. *Helicobacter pylori* infection in anterior uveitis. *Infection*, Heidelberg, v. 33, n. 2, p. 82-85, 2005.
- OWEN, R. J. *Helicobacter*-species classifications and identification. *British Medical Bulletin*, Oxford, v. 54, n. 1, p. 17-30, 1998.

- RANDIN, M. J.; EATON, K. A.; KRAKOWKA, S.; MORGAN, D. R.; LEE, A.; OTTO, G.; FOX, J. *Helicobacter pylori* gastric infection in gnotobiotic Beagle dogs. *Infection and Immunity*, Washington, v. 58, n. 8, p. 2606-2612, 1990.
- RAZEGHINEJAD, M. R.; KAMALI-SARVESTANI, E.; FARVARDIN, M.; POURHABIBI, A. Aqueous levels of anti- *Helicobacter pylori* IgG antibody in patients with primary open-angle pseudoexfoliation glaucoma. *Iran Journal of Immunology*, Shiraz, v. 3, n. 2, p. 86-90, 2006.
- RECORDATI, C.; GUALDI, V.; TOSI, S.; FACCHINI, R. V.; PENGO, G.; LUINI, M.; SIMPSON, K. W.; SCANZIANI, E. Detection of *Helicobacter* spp. DNA in the oral cavity of dogs. *Veterinary Microbiology*, Oxford, v. 119, p. 346-351, 2007.
- RIBEIRO, A. P.; MARTINS, B. C.; LAUS, J. L. Síndrome glaucomatosa em cães – parte 2. *Ciência Rural*, Santa Maria, v. 37, n. 6, p. 1828-1835, 2007.
- RICHER, S. P.; ROSE, R. C. Water soluble antioxidants in mammalian aqueous humour interaction with UV B and hydrogen peroxide. *Vision Research*, Manchester, v. 38, n. 19, p. 1849-1853, 1998.
- SACCÀ, S. C.; IZZOTTI, A.; ROSSI, P.; TRAVERSO, C. Glaucomatous outflow pathway and oxidative stress. *Experimental Eye Research*, Philadelphia, v. 84, p. 389-399, 2007.
- SACCÀ, S. C.; PASCOTTO, A.; VENTURINO, G. M.; PRIGIONE, G.; MASTROMARINO, A.; BALDI, F.; BILARDI, C.; SAVARINO, V.; BRUSATI, C.; REBORA, A. Prevalence and treatment of *Helicobacter pylori* in patients with blepharitis. *Ophthalmology Visual Science*, Rockville, v. 47, n. 2, p. 501-508, 2006.
- SLATTER, D. *Fundamentos de oftalmologia veterinária*. 3. ed. São Paulo: Roca, 2005.
- SOMMER, A.; TIELSCH, J. M.; KATZ, J.; QUIGLEY, H. A.; GOTTSCH, J. D.; JAVITT, J.; SINGH, K. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore eye survey. *Archives of Ophthalmology*, Chicago, v. 109, n. 8, p. 1090-1095, 1991.
- STABILE, B. E.; SMITH, B. R.; WEEKS, D. L. *Helicobacter pylori* infection and surgical disease – part I. *Current Problems in Surgery*, Philadelphia, v. 42, n. 11, p. 756-789, 2005.
- STROM, A. R.; HÄSSIG, M.; IBURG, T. M.; SPIESS, B. M. Epidemiology of canine glaucoma presented to University of Zurich from 1995 to 2009. Part 1: congenital and primary glaucoma (4 and 123 cases). *Veterinary Ophthalmology*, Malden, v. 14, n. 2, p. 121-126, 2011a.
- _____. Epidemiology of canine glaucoma presented to University of Zurich from 1995 to 2009. Part 2: secondary glaucoma (217 cases). *Veterinary Ophthalmology*, Malden, v. 14, n. 2, p. 127-132, 2011b.
- SUTTORP-SCHULTEN, M. S.; ROTHOVA, A. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *British Journal of Ophthalmology*, London, v. 80, p. 844-848, 1996.
- SUZUKI, H.; FRANCESCHI, F.; NISHIZAWA, T.; GASBARRINI, A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, New Jersey, v. 16, n. 1, p. 65-69, 2011.
- TAKEMURA, L. S. *Helicobacter* spp. gástrico em cães e gatos: relação entre espécies infectantes, alterações histológicas e proliferação celular. 2007. Dissertação (Mestrado em Sanidade Animal, Ciência Animal) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina.
- TAKEMURA, L. S.; LOT, R.; CAMARGO, P. L.; SILVA, E.; ALFIERI, A. A.; BRACARENSE, A. P. F. R. L. *Helicobacter* spp. infection in dogs is not associated with changes in epithelial proliferation or E-cadherin expression in gastric mucosa. *Semina: Ciências Agrárias*, Londrina, v. 33, p. 3211-3222, 2012. Supplement 2.
- TAMM, E. R.; LUTJEN, D. E. Nitric oxide in the outflow pathways of the aqueous humour. In: *Nitric oxide and endothelin in the pathogenesis of glaucoma*. New York: Lippincott-Raven, 1998. p. 158-167.
- TINSLEY, D. M.; BETTS, D. M. Glaucoma: past and present management techniques. *Iowa State University Veterinary Medicine*, v. 55, n. 1, p. 36-45, 1993.
- VAN DEN BULCK, K.; DECOSTERE, A.; BAELE, M.; DRIESSEN, A.; DEBONGNIE, J. C.; BURETTE, A.; STOLTE, M.; DUCATELLE, R.; HAESBROUCK, F. Identification of non-*Helicobacter pylori* spiral organisms in gastric samples of humans, dogs and cats. *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, v. 43, n. 5, p. 2256-2260, 2005.
- VAN DEN BULCK, K.; DECOSTERE, A.; BAELE, M.; VANDAMME, P.; MAST, J.; DUCATELLE, R.; HAESBROUCK, F. *Helicobacter cynogastricus* sp. nov., isolated from the canine gastric mucosa. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, London, v. 56, n. 7, p. 1559-1564, 2006.
- WANG, Y. H.; WU, J. J.; LEI, H. Y. When *Helicobacter pylori* invades and replicates in the cells. *Autophagy*, Michigan, v. 5, n. 4, p. 540-542, 2009.
- WILCOCK, B. P. Olhos, pálpebras, conjuntiva e órbita. In: MCGAVIN, M. D.; ZACHARY, J. F. *Bases da patologia veterinária*. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. p. 1349-1413.

WILLIS, D. A. Ocular hypotensive drugs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, Philadelphia, v. 34, n. 3, p. 755-776, 2004.

YAMASAKI, K.; SUEMATSU, H.; TAKAHASHI, T. Comparison of gastric lesions in dogs and cats with and without gastric spiral organisms. *Journal of American Veterinary Medical Association*, Schaumburg, v. 212, n. 4, p. 529-533, 1998.

ZAVOS, C.; KOUNTOURAS, J.; SAKKIAS, G.; VENIZELOS, I.; DERETZI, G.; ARAPOGLOU, S. Histological presence of *Helicobacter pylori* bacteria in the trabeculum and iris of patients with primary open-angle glaucoma. *Ophthalmic Research*, New York, v. 47, n. 3, p. 150-156, 2012.

