



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

MARIANA ESPIGA MAIOLI

**EFICÁCIA DE UM REGIME ANTIMICROBIANO SOBRE A
ERRADICAÇÃO DO *HELICOBACTER PYLORI* EM RENAS
CRÔNICOS CANDIDATOS A TRANSPLANTE RENAL**

Londrina
2018

MARIANA ESPIGA MAIOLI

**EFICÁCIA DE UM REGIME ANTIMICROBIANO SOBRE A
ERRADICAÇÃO DO *HELICOBACTER PYLORI* EM RENAIIS
CRÔNICOS CANDIDATOS A TRANSPLANTE RENAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito para obtenção do o título de mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof^o. Dr. Vinicius Daher Alvares Delfino.

Londrina
2018

MARIANA ESPIGA MAIOLI

**EFICÁCIA DE UM REGIME ANTIMICROBIANO SOBRE A
ERRADICAÇÃO DO *HELICOBACTER PYLORI* EM RENAIIS
CRÔNICOS CANDIDATOS A TRANSPLANTE RENAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito para a obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof^o. Dr. Vinicius Daher Alvares
Delfino
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof^a. Dr^a. Cintia Magalhães Carvalho Grion
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof^o. Dr. Marco Aurelio de Freitas Rodrigues
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 03 de dezembro de 2018.

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Maioli, Mariana Espiga .

Eficácia de um regime antimicrobiano sobre a erradicação do *Helicobacter pylori* em renais crônicos candidatos a transplante renal / Mariana Espiga Maioli. - Londrina, 2018.

83 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Vinicius Daher Alvares Delfino.

Dissertação (Mestrado Profissional em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2018.

Inclui bibliografia.

1. *Helicobacter pylori*, doença renal crônica, transplante renal - Tese. I. Delfino, Prof. Dr. Vinicius Daher Alvares. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

Dedico este trabalho aos meus pais
Marcia e Walter, ao meu marido Rafael
e aos meus filhos Alice e Gabriel.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof^o. Dr. Vinicius Daher Alvares Delfino, pela sua orientação, paciência e valiosa colaboração para o desenvolvimento deste estudo.

Meus respeitosos agradecimentos pela contribuição da banca examinadora do exame de qualificação composta pela Prof^a. Dra. Cintia Magalhães Carvalho Grion e pelo Prof^o. Dr. Marco Aurelio de Freitas Rodrigues e pela participação na defesa final.

À nefrologista Amanda Carolina Damasceno Zanuto Guerra pelas contribuições realizadas a essa pesquisa.

À residente de nefrologia Raquel Ferreira Nassar Frange, ao secretário Jonathan Araújo Junior e ao acadêmico de medicina Douglas Hideo Higuchi pela ajuda na coleta de dados.

MAIOLI, Mariana Espiga. **Eficácia de um regime antimicrobiano sobre a erradicação do *helicobacter pylori* em renais crônicos candidatos a transplante renal.** 2018. 83 f Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina. Londrina, 2018.

RESUMO

Introdução: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é o patógeno humano mais prevalente mundialmente. O tratamento da infecção por *H. pylori* tem sido recomendado nos candidatos a transplante renal pela associação desta infecção com doenças gastrointestinais. **Objetivos:** Analisar a eficácia de um regime antimicrobiano sobre a erradicação do *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) em renais crônicos candidatos a transplante renal. Comparar a utilidade de dois métodos usados para diagnóstico de infecção pelo *H. pylori* em pacientes com doença renal crônica (DRC): histologia e teste rápido da urease (TRU). Avaliar a prevalência do *H. pylori* em DRC. Correlacionar os sintomas de trato gastrointestinal com os achados da endoscopia digestiva alta (EDA). Avaliar possíveis associações entre a presença de infecção pelo *H. pylori* e achados de EDA realizadas em renais crônicos candidatos a transplante renal. **Metodologia:** Estudo de coorte prospectivo multicêntrico. Foram incluídos 83 pacientes no estudo, todos os pacientes com DRC maiores de 18 anos tratados nas 6 unidades de diálise e matriculados no serviço de transplantes renais do Hospital Evangélico de Londrina (duas unidades de diálise de Londrina, duas de Cornélio Procópio, uma de Apucarana e outra de Santo Antônio da Platina, todos do norte do Paraná). Na avaliação pré-transplante os paciente foram submetidos à EDA com 2 métodos diagnósticos utilizados para detecção de *H. pylori*: histologia e TRU. A positividade de um dos testes foi tomada como indicativa da presença desta infecção bacteriana. O período de recrutamento foi de 20 de maio de 2016 a 23 de novembro de 2017. Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) por meio do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) Nº 54971916.3.0000.5231 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina/ Hospital Universitário Regional Norte do Paraná conforme o Parecer Nº 1.565.003281. **Pacientes:** Naqueles com diagnóstico de infecção por *H. pylori* o tratamento foi fornecido gratuitamente. O esquema terapêutico foi composto por um inibidor de bomba de prótons (IBP), omeprazol 20 mg em jejum, e dois antimicrobianos: amoxicilina 500mg e claritromicina 500mg, ambos 1 vez por dia por 14 dias. EDA para verificação de cura foi realizada de 8 a 12 semanas após o término do tratamento antimicrobiano. **Resultados:** O estudo mostrou a prevalência de *H. pylori* de 61,4%. A histologia teve positividade de 98% e o TRU de 60,8%. Em somente um paciente o TRU detectou *H. pylori* isoladamente. A taxa de erradicação da infecção foi 48,5%. Não houve associação aparente entre os achados endoscópicos, a sintomatologia e a presença de *H. pylori*. **Conclusão:** Foi encontrada alta taxa de prevalência do *H. pylori* nos candidatos a transplante renal e baixa taxa de erradicação com o esquema antimicrobiano triplo por tempo prolongado. A realização de EDA de rotina na avaliação pré-transplante detectou lesão gastrintestinal na maior parte dos pacientes do estudo e os achados endoscópicos não se associaram aos sintomas. A associação do TRU à histologia de mucosa gastrica não aumentou a taxa de detecção do *H. pylori*. Dada a baixa taxa de erradicação observada com o esquema

terapêutico utilizado neste trabalho, novos estudos com diferentes esquemas terapêuticos para o tratamento da infecção de *H.pylori* em pacientes dialíticos candidatos a receber transplante renal são necessários.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*. Doença renal crônica. Transplante renal.

MAIOLI, Mariana Espiga. **EFFICACY OF AN ANTIMICROBIAL REGIMEM ON *HELICOBACTER PYLORI* ERADICATION IN RENAL TRANSPLANT CANDIDATES.** 2018. 83 p. Dissertation (Master degree in Health Sciences) - State University of Londrina, Londrina, 2018.

ABSTRACT

Introduction: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is the most prevalent human pathogen in the world. Treatment of *H. pylori* infection has been recommended in renal transplant candidates by the association of this infection with gastrointestinal diseases. **Objectives:** To analyze the efficacy of an antimicrobial regimen on the eradication of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in chronic kidney disease (CKD) candidates for kidney transplantation. To compare the usefulness of two diagnostic methods of *H. pylori* infection in patients with CKD: histology and rapid urease test (RUT). To evaluate the prevalence of *H. pylori* in CKD. Correlate gastrointestinal tract symptoms with and upper gastrointestinal endoscopy (UGE) findings. To evaluate possible associations between the presence of *H. pylori* infection and UGE findings in chronic kidney candidates for kidney transplantation. **Methods:** Multicentric prospective cohort study. We included 83 patients in the study, all CKD patients over 18 years of age that were treated in the 6 dialysis clinics enrolled in the kidney transplant service of the Hospital Evangélico of Londrina (two dialysis clinics in Londrina, two in Cornelio Procopio, one in Apucarana and another of Santo Antonio da Platina, all of Paraná state north). In the pre-transplantation evaluation, the patients underwent 2 diagnostic methods to detect *H. pylori*: histology and RUT. The positivity of one of the tests was taken as indicative of the presence of this bacterial infection. The recruitment period was from May 20, 2016 to November 23, 2017. This research was approved by the National Commission for Research Ethics (CONEP) through the Certificate of Presentation for Ethical Appraisal (CAAE) No. 54971916.3.0000.5231 and by the Committee on Ethics in Research Involving Human Beings of the State University of Londrina / Regional University Hospital of the North of Paraná, according to Opinion N°. 1.565.003281. **Patients:** In those with a diagnosis of *H. pylori* infection treatment was provided free of charge. The therapeutic regimen was composed of a protons pump inhibitor (PPI), fasting omeprazole 20 mg, and two antimicrobials: amoxicillin 500mg and clarithromycin 500mg, both once daily for 14 days. UGE for cure verification was performed after 8 to 12 weeks termination treatment. **Results:** The study showed the prevalence of *H. pylori* of 61.4%. The histology had a 98% positivity and the RUT of 60.8%. In only one patient, the RUT detected *H. pylori* alone. The infection eradication rate was 48.5%. There was no apparent association between the endoscopic findings, the symptomatology and the presence of *H. pylori*. **Conclusion:** There was a high prevalence rate of *H. pylori* and a low rate of eradication with the long-term antimicrobial triple scheme used. Performing routine UGE in the pre-transplant evaluation detected gastrointestinal damage in most of the study patients and endoscopic findings were not associated with the symptoms. The association of RUT with gastric mucosa histology did not increase the detection rate of *H. pylori*. Given the low eradication rate observed with the therapeutic regimen used in this study, new studies with different therapeutic regimens for the treatment of *H. pylori* infection in dialysis patients who are candidates for renal transplantation are required

Keywords: *Helicobacter pylori*. Chronic kidney disease. Kidney transplantation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES DA DISSERTAÇÃO

Figura 1 -	Agrupamento de <i>Helicobacter pylori</i>	21
-------------------	---	----

LISTA DE ILUSTRAÇÕES DO ARTIGO

- Figura 1** - Fluxograma dos pacientes que realizaram a avaliação pré-transplante com endoscopia digestiva alta e o resultado da erradicação do *Helicobacter pylori*.....62

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos pacientes em avaliação pré-transplante.....	59
Tabela 2 - Achados endoscópicos com pesquisa de <i>Helicobacter pylori</i> em pacientes assintomáticos e sintomáticos	60
Tabela 3 - Sintomatologia gastrointestinal e achados endoscópicos dos pacientes em avaliação pré-transplante.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE	Anti-inflamatório não esteroidal
CagA	Citotoxina associada ao gene A
cag-PAI	Citotoxina associada ao gene ilha da patogenicidade
ClCr	<i>Clearance</i> de Creatinina
CSA	Ciclosporina
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DRC	Doença Renal Crônica
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico.
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HE	Hematoxilina-eosina
IBP	Inibidor de Bomba de Prótons
MALT	Tecido Linfóide Associado à Mucosa
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
rRNA	Ácido Ribonucleico Ribossômico
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TRU	Teste Rápido da Urease
VacA	Citotoxina Vacuolizante

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	15
1.1.	<i>Helicobacter pylori</i>	15
1.1.1.	Definição.....	15
1.1.2.	Epidemiologia	17
1.1.3.	Patogênese	18
1.1.4.	Diagnóstico.....	20
1.2.	<i>Helicobacter pylori</i> em pacientes com doença renal crônica	24
1.2.1.	<i>Helicobacter pylori</i> associado às doenças gastrointestinais.....	26
1.3.	Tratamento da infecção por <i>Helicobacter pylori</i> em candidatos a transplante renal.....	29
1.4.	Achados de endoscopias digestivas altas em pacientes renais crônicos e associações com <i>Helicobacter pylori</i>	30
1.5.	Justificativa	31
2.	OBJETIVOS	33
2.1.	Principal	33
2.2.	Secundários.....	33
3.	MATERIAL E MÉTODOS	34
3.1.	Tipo de Estudo	34
3.2.	Local do Estudo.....	34
3.3.	Critérios de Inclusão.....	34
3.4.	Critérios de Exclusão.....	34
3.5.	Coleta de dados.....	35
3.6.	Métodos diagnósticos	35
3.7.	Aspectos Éticos	36
3.8.	Análise Estatística	36
4.	ARTIGO CIENTÍFICO	38
4.1.	Introdução	41
4.2.	Métodos e Pacientes	42
4.3.	Aspectos Éticos	44

4.4.	Análise Estatística	44
4.5.	Resultados.....	44
4.6.	Discussão	45
4.7.	Conclusões.....	49
	Referências Bibliográficas.....	50
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	58
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS UTILIZADA NOS ITENS 1 E 3.....	59
	ANEXOS	66

1. INTRODUÇÃO

1.1. *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori (*H. pylori*) é o patógeno humano mais prevalente mundialmente¹, sendo responsável pela infecção bacteriana mais persistente que se tem conhecimento². É o agente etiológico de comorbidades do trato gastrointestinais que variam de graus leves a acentuados. A prevalência do *H. pylori* está entre 30% e 80% em diferentes países^{3,4}.

Apesar desta prevalência aumentada em vários países, as manifestações clínicas poupam a maioria dos pacientes portadores de *H. pylori* no seu trato gastrointestinal e apenas uma minoria desenvolve sintomas⁵.

Existem vários métodos diagnósticos para identificação do *H. pylori*. Alguns necessitam da realização de endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsia gástrica: histologia, cultura, reação de cadeia de polimerase (PCR), teste rápido da urease (TRU). Se a EDA estiver contraindicada ou não houver necessidade de realizá-la, existem outros testes não-invasivos: teste respiratório da ureia, sorologia e teste do antígeno nas fezes.

Desta forma, a escolha de um método específico depende de vários fatores, como a disponibilidade dos testes, o custo de cada teste e as vantagens e desvantagens de cada método em relação a idade do paciente².

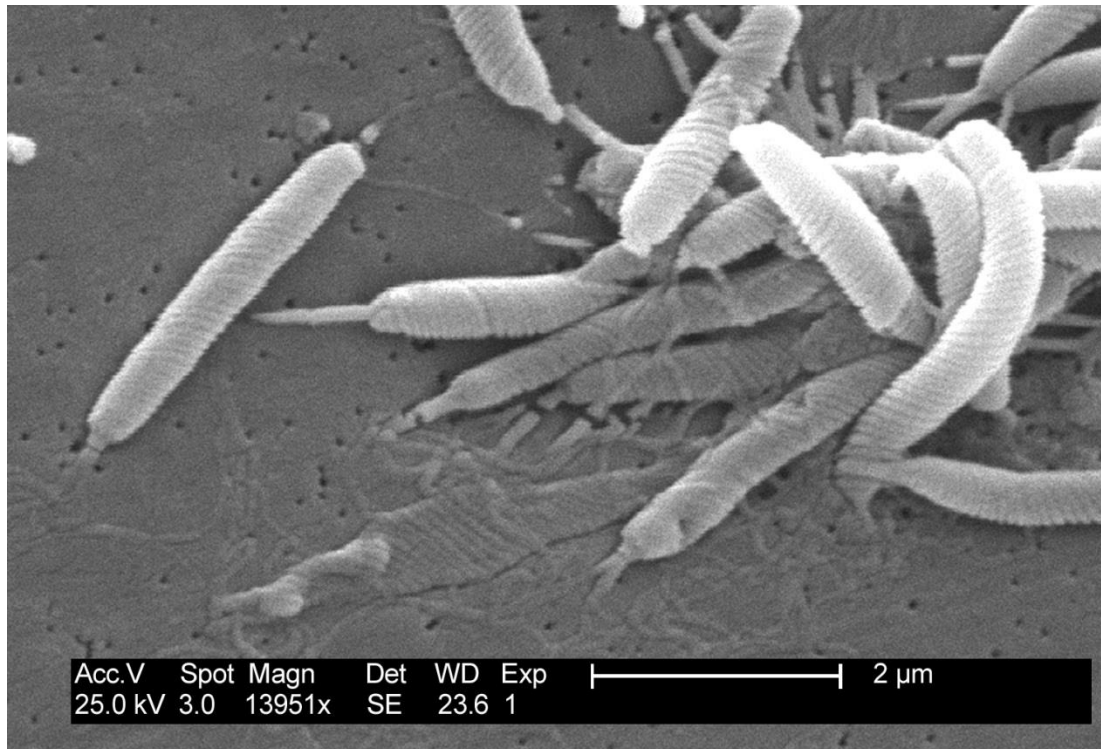
1.1.1. Definição

H. pylori é um bactéria gram-negativa que mede 2 a 4 micrômetros de comprimento e 0,5 e 1 micrômetro de largura. Na grande maioria das vezes, *H. pylori* possui forma em espiral; menos frequentemente pode aparecer em forma de haste e em cultura prolongada *in vitro* ou durante tratamento com antibiótico, pode aparecer a forma coccóide. Esta última forma, pode representar bactérias mortas⁶.

O patógeno possui de 2 a 6 flagelos em apenas um dos polos, com comprimento de 3 micrômetros (Figura 1). Os flagelos fornecem motilidade ao patógeno e permitem movimentos rápidos na camada de muco, presente acima das células epiteliais gástricas. O *H. pylori* não possui adesinas fimbriais, presente na grande maioria das bactérias patogênicas do trato gastrointestinal⁶.

Figura 1 - Agrupamento de *Helicobacter pylori*.

Microscopia eletrônica de varredura ampliada 13.951 vezes.



Fonte: CDC / Dr. Patricia Fields, Dr. Collette Fitzgerald.

Foi descrito, primeiramente, como membro do gênero *Campylobacter*; posteriormente em 1989 foi reclassificado como o gênero *Helicobacter*⁷.

Atualmente o *Helicobacter* pertence à subdivisão das Proteobactérias, ordem Campylobacterales, família Helicobacteraceae. O gênero *Helicobacter* é composto por aproximadamente 20 espécies, sendo todas microaerófilas. A maioria das espécies, são catalases e oxidase positivas e, em algumas espécies, são positivas para a urease⁶.

As espécies de *Helicobacter* são divididas em: gástricas e não-gástricas (ou entero-hepáticas). Desta forma, as espécies de *Helicobacter* gástricos, na grande maioria, não conseguem colonizar o intestino, sendo que o contrário também é verdadeiro. O *Helicobacter* gástrico adaptou-se às condições de sobrevivência pouco favoráveis da mucosa gástrica⁶. A totalidade destas espécies de *Helicobacter* gástricos são urease positivas e possuem mobilidade aumentada por meio dos flagelos⁶.

Duas características primordiais para manter a sobrevivência do *Helicobacter* no ambiente gástrico são: mobilidade e urease. A primeira, permite movimentos rápidos em direção a um pH menos ácido da mucosa gástrica; a segunda, permite uma sobrevivência a curto prazo no lúmen gástrico extremamente ácido. Vale lembrar, que a morfologia em espiral também colabora para a penetração na mucosa, permitindo o desenvolvimento da espécie⁶.

1.1.2. Epidemiologia

O *H. pylori* e os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) são as principais causas de úlceras gástricas e duodenais. A erradicação do *H. pylori* em pacientes com uso prolongado de AINEs diminui a incidência de doença ulcerosa⁶. Dos indivíduos infectados pelo *H. pylori*, de 10% a 20% evoluem com doença ulcerosa péptica e entre 1% a 2% desenvolvem câncer gástrico⁶. A presença de citotoxinas de cepas A do *H. pylori* gera uma maior inflamação gástrica e duodenal e aumenta o risco de desenvolvimento de doença ulcerosa péptica⁶. Atualmente, há evidências que sugerem associação entre a infecção crônica pelo *H. pylori* e algumas doenças extragastrointestinais, como, por exemplo, a púrpura trombocitopênica idiopática, urticária idiopática crônica e anemia ferropriva^{8,9}.

Em países em desenvolvimento como o Brasil, comumente a primoinfecção ocorre nas crianças, e no decorrer da vida adulta se mantém a infecção crônica, a qual pode chegar a uma prevalência de 65%¹⁰. No âmbito mundial, a infecção na infância é rara e a primoinfecção acontece nos adultos^{6,11}. Nos países desenvolvidos, excluindo-se o Japão, a prevalência está abaixo de 40%¹¹.

A prevalência do *H. pylori* aumenta com o avanço da idade. Em pacientes com menos de 30 anos é de aproximadamente 30%, entre 55 e 65 anos duplica e chega a 63%. Ocorre uma variação também entre os grupos étnicos, sendo a prevalência maior em negros do que em brancos¹².

Nos países desenvolvidos, nas últimas 6 décadas houve redução da prevalência da infecção por *H. pylori*. Isto pode ser explicado pelo tratamento realizado com antimicrobianos, bom saneamento básico e boas condições de vida^{6,12}.

A transmissão da infecção é interpessoal por via fecal-oral ou oral-oral. Alguns fatores de risco para transmissão, como casas muito povoadas, explicam as diferentes prevalências associadas com a situação econômica⁵.

1.1.3. Patogênese

A patogênese do *H. pylori* nos seres humanos possui três etapas primordiais: primeira, entrada e adesão na mucosa gástrica e posteriormente a colonização da mucosa; segunda, a exploração do sistema imunológico; terceira, a etapa da multiplicação, sendo as lesões nos tecidos evidentes e propagação para tecidos adjacentes e a transmissão para um novo hospedeiro susceptível¹³.

Os flagelos do *H. pylori* possuem em sua composição: urease, catalase e atividade de oxidase, que são vitais para sua sobrevivência em um ambiente com pH ácido. A urease converte ureia em amônia, a qual colabora na neutralização do ácido gástrico e para a síntese de proteínas bacterianas¹⁴.

Em um modelo biológico de carcinogênese gástrica estudado por Correa¹⁵, a primeira fase consiste em uma resposta inflamatória crônica ativa à infecção por *H. pylori* com infiltração da mucosa gástrica por linfócitos e neutrófilos que resultam em danos às células epiteliais. A segunda fase é dominada por alterações do ciclo celular epitelial, especialmente aumento das taxas de apoptose e proliferação celular. Essas alterações podem ser responsáveis pela atrofia multifocal que caracteriza o tipo de gastrite associada a um risco aumentado de câncer. A terceira fase do modelo exibe anormalidades nucleares e arquiteturais, que podem representar eventos mutacionais progressivos, como esperado em modelos moleculares clássicos de carcinogênese¹⁵.

O *H. pylori* possui dois genomas e o tamanho dos dois genomas sequenciados é de aproximadamente 1,7 Mbp, sendo compostos de 35% a 40% de guanina e citosina. O genoma da cepa *H. pylori* 26695 inclui 1.587, enquanto o genoma da cepa J99 inclui 1.491 genes. Ambos os genomas contêm duas cópias dos genes 16S, 23S e 5S ácido ribonucleico ribossômico (rRNA). Muitas cepas carregam um ou mais plasmídeos crípticos, que parecem não carregar genes de resistência a antimicrobianos ou genes de virulência⁶.

Diferentemente de outros patógenos intestinais como *Shigella dysenteriae*, por exemplo, que são altamente clonais, o *H. pylori* é geneticamente heterogêneo;

isto sugere uma falta de clonalidade. Portanto, todos os indivíduos positivos para *H. pylori* possuem uma cepa distinta, embora estas diferenças entre as cepas possam ser pequenas⁶. A heterogeneidade genética é possivelmente uma adaptação do *H. pylori* às condições gástricas de seu hospedeiro, como também aos padrões distintos da resposta imune mediada por hospedeiro à infecção por *H. pylori*. Vale lembrar que esta heterogeneidade genética ocorre, provavelmente, por meio de vários métodos de rearranjo do ácido desoxirribonucleico (DNA) como: introdução e deleção de sequências não próprias do genoma do *H. pylori*, contendo guaninas e citosinas aberrantes e frequentemente carregam genes ligados a virulência⁶. Um exemplo notável no *H. pylori* é citocina associada ao gene ilha de patogenicidade (cag PAI), mas outras regiões de plasticidade também foram sugeridas para desempenhar um papel na patogênese da infecção por *H. pylori*⁶.

Embora a infecção por *H. pylori* quase sempre resulte em gastrite crônica ativa, a maioria dos pacientes infectados não desenvolve outras complicações e não possui quaisquer sintomas clínicos dessa infecção. Isso mostrou que algumas cepas podem ser mais virulentas que outras⁶. Investigações das propriedades patogênicas diferenciais das cepas de *H. pylori* indicaram que essa patogenicidade aumentada se correlacionava com a capacidade dessas cepas mais virulentas de induzir alterações morfológicas, vacuolização e degeneração sucessiva de células cultivadas *in vitro*. Esta atividade foi então ligada à presença de uma proteína com uma massa molecular de aproximadamente 140 kDa que foi denominada proteína citotóxica associada ao gene A (CagA)⁶. A proteína CagA é uma proteína altamente imunogênica codificada pelo gene *cagA*. Este gene está presente em aproximadamente 50 a 70% das cepas de *H. pylori* e é um marcador para a presença de um PAI genômico de cerca de 40 kb que, dependendo da cepa analisada, codifica entre 27 e 31 proteínas. As cepas portadoras do *cag* PAI são referidas como cepas CagA, pois são comumente identificadas em pacientes pelo seu potencial de induzir títulos de anticorpos significativos contra a proteína marcadora CagA. Pacientes infectados com cepas CagA geralmente têm uma resposta inflamatória maior e estão significativamente em risco de desenvolver sintomatologia positiva por úlcera péptica ou câncer gástrico em populações ocidentais⁶. Embora as cepas CagA estejam associadas à gastrite mais grave e, portanto, com maior risco de úlcera, gastrite atrófica e câncer gástrico, as cepas sem

o PAI também são encontradas em pacientes com úlcera péptica ou câncer gástrico, embora com frequências mais baixas⁶.

Aproximadamente 50% de todas as cepas de *H. pylori* secretam citotoxina vacuolizante (VacA), uma proteína altamente imunogênica de 95 kDa que induz a vacuolização maciça em células epiteliais *in vitro*⁶. A proteína VacA desempenha um papel importante na patogênese da úlcera péptica e do câncer gástrico. Embora VacA não seja essencial para o crescimento *in vitro* de *H. pylori*, foi relatado que contribui significativamente para a colonização gástrica por *H. pylori* nos murinos. As atividades do VacA incluem formação de canal de membrana, perturbação da atividade endossomal e lisossomal, efeitos na sinalização celular induzida por receptores de integrinas, interferência com funções celulares dependentes de citoesqueleto, indução de apoptose e modulação imune⁶. Embora a vacuolização seja prontamente observada *in vitro*, ela não parece ocorrer *in vivo*. A proteína VacA é produzida como uma protoxina de 140 kDa que é clivada na forma madura de 95 kDa quando secretada. Embora todas as cepas possuam um gene *vacA* funcional, há considerável variação nas atividades vacuolizantes entre cepas. Isto é devido à heterogeneidade da sequência dentro do gene *vacA*⁶.

A diversidade fenotípica também é observada nos nucleosídeos por meio de vários mecanismos, incluindo variação e mutação da fase de transcrição e translação. A variação de fase acontece frequentemente por meio da inadaptação reversa das camadas de guanina e citosina, a qual ocasiona uma mudança na tradução do gene afetado e leva a uma variação de fase por meio de uma única mutação e resulta em uma diversidade fenotípica reversível⁶.

1.1.4. Diagnóstico

Atualmente, existem vários métodos para diagnosticar o *H. pylori*. É importante conhecer cada método para contextualizar suas vantagens e desvantagens. Alguns métodos necessitam que se realize a EDA previamente para que se tenha acesso ao material necessário².

A biópsia da mucosa gástrica ajuda a realizar alguns métodos diagnósticos como: histologia, cultura, reação em cadeia de polimerase (PCR), TRU, porque fornece um fragmento de tecido².

Se for optado por não realizar a EDA, ou for contraindicada a mesma, existem outros métodos diagnósticos não invasivos como o teste de antígenos nas fezes, a sorologia e o teste respiratório da ureia.

A histologia é considerada o método padrão para o diagnóstico de infecção por *H. pylori*, e fornece, além do diagnóstico, informações sobre a mucosa gástrica, como por exemplo, presença e grau de inflamação, metaplasias intestinais, displasias, neoplasias, etc. A sensibilidade e especificidade do método apresentam ampla variação e dependem da experiência do patologista e da densidade de colonização².

Pelo Sistema de Classificação de Sydney deve-se realizar a biópsia em 5 sítios diferentes. Assim: a pequena curvatura do corpo e cerca de 4 cm proximal do ângulo; a menor e a maior curvatura do antro, cerca de 2 a 3 cm do piloro; a porção média da curvatura maior do corpo, em torno de 8 cm da cardia; e a partir da cisura angular, isto devido a distribuição irregular do *H. pylori* na mucosa gástrica¹⁶. Apesar de teoricamente ser o sistema mais recomendado, na prática se torna incomum pelo trabalhoso número de biópsias. Atualmente, é recomendado por vários estudos dois sítios de biópsia: antro e corpo gástricos^{16,17}. No entanto, a análise de menos amostras de biópsia do que o recomendado pode ocasionar a subestimação da presença do *H. pylori*, erro de amostragem e falsos negativos².

A coloração hematoxilina-eosina (HE) embora possa identificar o *H. pylori*, não é confiável e nem recomendada¹⁸. A maioria dos patologistas utilizam uma segunda coloração associada a HE para identificação do *H. pylori*. A coloração de Giemsa é fácil de usar, altamente sensível e de custo baixo, sendo, na prática clínica, a coloração de escolha. A limitação desta coloração é a falta de contraste do *H. pylori* com o tecido gástrico, o que pode dificultar o diagnóstico, especialmente se houver um pequeno número de bactérias¹⁹.

A técnica de imuno-histoquímica é útil para detecção do *H. pylori* e é altamente sensível e confiável. Possui uma vantagem em pacientes tratados para gastrite por *H. pylori* pois pode detectar formas atípicas (incluindo os cocóides), que podem parecer bactérias ou detritos celulares em coloração de HE²⁰.

As colorações à base de prata como Warthin-Starry e Genta foram importantes para a identificação inicial do *H. pylori*, porém, são de alto custo e os resultados poucas vezes são confiáveis²⁰.

Outro método importante é a cultura, com sensibilidade maior que 90% e especificidade de 100%, sob condições adequadas²¹. O sangramento gástrico pode resultar em queda importante na sensibilidade da cultura como método diagnóstico. O *H. pylori* deve ser cultivado o mais rápido possível (em até 24 horas). Neste intervalo as biópsias podem ser mantidas no meio de transporte de Stuart. Após o isolamento, o *H. pylori* deve ser armazenado a temperaturas muito baixas que chegam a -80°C, preferencialmente em glicerol 15% a 20%²².

Os meios de cultura podem ser seletivos (contém antimicrobianos específicos para inibir bactérias comensais) e não seletivos. Deve-se aguardar 7 dias de incubação sem crescimento para se considerar a cultura negativa. Para a confirmação do crescimento, avaliam-se as características morfológicas do *H. pylori* e as três reações positivas de catalase, oxidase e urease²².

Os resultados da cultura dependem do conhecimento e da experiência do microbiologista, da qualidade da amostra e do meio de transporte. A cultura é o método mais específico mesmo na dependência destes fatores supracitados²³. Na prática clínica, tem sido usada frequentemente para avaliar sensibilidade antibiótica do *H. pylori* após duas falhas terapêuticas com esquemas de antimicrobianos, e não é usada rotineiramente como método diagnóstico. Atualmente, o método ganha importância pelas taxas de resistências aumentadas².

Na PCR as amostras necessárias para o método podem ser obtidas por métodos não invasivos e minimamente invasivos do suco gástrico, saliva e fezes. Quatro vantagens deste método: primeira, identificar o *H. pylori* em uma amostra com pequena quantidade de bactérias; segunda, não é necessário nenhum meio de transporte ou material específico de processamento; terceira, seu resultado é mais rápido do que os outros métodos; quarta, identifica genótipos bacterianos. Uma importante desvantagem da PCR é detectar, após tratamento, segmentos de DNA de bactérias mortas na mucosa gástrica e, conseqüentemente, levar a resultados falsos positivos²⁴.

O TRU utiliza-se da capacidade do *H. pylori* em sintetizar grandes quantidades de ureia como base para o diagnóstico. Este teste necessita da realização de EDA, a qual fornece a biópsia de fragmento de mucosa gástrica. O fragmento é colocado em um meio com ureia e um indicador de pH. Desta forma, se a urease estiver presente, a ureia é decomposta em dióxido de carbono e amônia.

Consequentemente, a elevação do pH leva uma mudança de cor no indicador do pH presente no meio² (Anexo 2 e 3).

Vantagens como baixo custo, disponibilidade e altas sensibilidade e especificidade fazem com que o TRU seja frequentemente utilizado na prática clínica. A sensibilidade de vários TRUs como testes diagnósticos primários é alta, variando entre 80% e 100%; a especificidade é bastante elevada (97% a 99%)^{25,26}. Embora o resultado positivo possa aparecer em minutos, deve-se esperar 24 horas para considerá-lo negativo². O aumento do período de incubação além de 24 horas reduz a especificidade do teste e eleva a chance de falsos-positivos².

Nos pacientes renais crônicos com *clearance* de creatinina menor que 40 ml/min/1,73 m², o TRU possui sensibilidade de 84% e especificidade de 85%; nos pacientes em hemodiálise, sensibilidade de 57% e especificidade de 100%²⁷.

Deve ser ressaltado, que alguns integrantes da microbiota da orofaringe produzem urease, a qual é deglutida com a saliva. Esta urease é considerada mais fraca por ser desnaturada rapidamente pelo ácido gástrico. Uma desvantagem do teste são os resultados falsos-negativos devido a diminuição da atividade da urease pelo uso recente de antimicrobianos, compostos de bismuto ou inibidores da bomba de prótons ou pacientes com acloridria. Além disto, a presença de sangramento gástrico reduz a sensibilidade e especificidade do método.

A quantidade de bactérias presentes afeta a sensibilidade do teste; uma quantidade acima de 10.000 na amostra fornece resultados positivos, enquanto quantidades menores podem gerar resultados falsos negativos. Isso geralmente não é um obstáculo, pois a concentração de *H. pylori* nas amostras normalmente excede esse mínimo²⁸. Como em qualquer reação enzimática, para a análise do TRU devem-se considerar parâmetros que afetam esta reação, tais como: concentração do substrato, concentração da enzima, tempo e temperatura.

Um estudo recente mostrou que o TRU resulta em positividade significativamente maior se realizado em dois sítios de biópsia (antro e corpo gástricos) quando comparado a um sítio de biópsia apenas (antro gástrico)²⁹.

Dentre os métodos diagnósticos não invasivos inclui-se a sorologia. Vários tipos de testes foram desenvolvidos para detectar anticorpos contra *H. pylori*. O teste mais utilizado na prática clínica é o imunoenzimático. A maioria dos testes imunoenzimáticos baseia-se na detecção da Imunoglobulina G (IgG). A sensibilidade e a especificidade variam de 60% a 100%³⁰.

Fatores críticos importantes na avaliação da qualidade dos testes sorológicos para a detecção da infecção ativa por *H. pylori* incluem a prevalência de infecção, variações geográficas e características das populações estudadas. A validação local de um teste de sorologia é necessária para que se façam ajustes nos níveis de corte para populações específicas. Em geral, testes contendo misturas de antígenos complexos de várias cepas mostram alta sensibilidade³⁰.

Numerosas características devem ser consideradas quando se determina se um teste sorológico deve ser usado como método de escolha². A detecção do patógeno pode ser feita pela presença de toda a célula bacteriana ou por proteínas específicas do *H. pylori*. As vantagens do método são: disponibilidade e baixo custo. As limitações são: interpretações inadequadas de laboratórios inexperientes em relação aos métodos sorológicos e permanência do teste positivo após erradicação do *H. pylori* (não é útil para avaliar efetividade do tratamento). A sorologia não é afetada pelo uso recente de antimicrobiano ou de inibidor de bomba de prótons (IBP), sangramento de úlceras gástricas ou atrofia gástrica. Resultados negativos são avaliados corretamente pelo método³¹.

1.2. *Helicobacter pylori* em Pacientes com Doença Renal Crônica

Pacientes com DRC avançada frequentemente apresentam sintomas gastrintestinais altos como dispepsia, pirose, náuseas e dor epigástrica que podem ser decorrentes da uremia *per se*, da doença de base (*diabetes mellitus*, por exemplo), ou de afecções anatômicas do trato gastrointestinal superior.

Várias patologias extragastrointestinais têm sido relacionadas à colonização por *helicobacter*, dentre elas a DRC³². Embora já tenham sido relatadas associações entre pacientes com DRC e prevalência aumentada de *H. pylori*, seus resultados atualmente ainda são controversos, sendo justificado provavelmente pelo pequeno número de estudos e períodos de duração serem curtos^{32,33}.

A infecção crônica pelo *H. pylori* pode ter um impacto importante no estado nutricional do paciente e levar à anorexia, inflamação e má-nutrição nos pacientes dialíticos^{3,34}. Estes sintomas gastrintestinais, além de diminuírem a qualidade de vida, são preditores de morbimortalidade nos pacientes com DRC³³.

De 25% a 64% dos pacientes com DRC que realizam hemodiálise possuem lesões gastrointestinais altas³⁵. O estudo de Homse e colaboradores demonstrou que 100% dos pacientes apresentaram algum tipo de alteração endoscópica alta, muitas delas potencialmente graves, como úlceras pépticas, gastrites e duodenites erosivas e metaplasia intestinal gástrica³⁶. Sabe-se que a metaplasia intestinal gástrica é uma lesão que precede a displasia na cascata de lesões pré-cancerosas gástrica³⁶. O achado de metaplasia intestinal gástrica nos pacientes estudados pode indicar necessidade maior de vigilância e de repetições periódicas de EDA para detecção precoce de eventual câncer gástrico, especialmente na presença de outros fatores predisponentes para câncer gástrico^{37,38}. Essas recomendações a respeito da metaplasia intestinal gástrica são feitas para a população geral, não havendo, recomendações específicas para o seguimento endoscópico das lesões em renais crônicos e em transplantados renais³⁶.

Todos os pacientes colonizados por *H. pylori* tem inflamação gástrica, mas geralmente estes pacientes são assintomáticos. Desta forma, menos de 10% dos pacientes colonizados se tornam sintomáticos, quando possuem principalmente úlcera gástrica ou câncer gástrico³². Os sintomas gastrointestinais comuns em pacientes com DRC são fatores importantes da síndrome urêmica. Estudos mostraram que os achados endoscópicos em pacientes submetidos a hemodiálise podem ser devido aos níveis séricos elevados de gastrina, esvaziamento gástrico lentificado e infecção por *H. pylori*³⁹.

Dentre as causas de lesões gastrointestinais diagnosticadas na EDA, a infecção por *H. pylori* desempenha uma etiologia importante. Explica-se pelo nível sérico alto da ureia em pacientes com DRC o que predispõe à infecção por *H. pylori* pois a urease do patógeno converte ureia em amônia e eleva o pH gástrico e a sobrevivência da bactéria³². A prevalência de infecção por *H. pylori* nos pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise varia entre 25% e 88%⁴⁰. Apesar desta ampla taxa de prevalência, os estudos mostraram semelhança nesta amplitude e grande parte deles usavam os métodos sorológicos e teste respiratório da ureia para o diagnóstico, não sendo métodos com boa acurácia⁴⁰. Os vários estudos que compararam lesões gastroduodenais pelas EDAs entre pacientes com uremia por DRC e pacientes saudáveis são controversos, pois mostram taxas de lesões equivalentes nos dois grupos ou maior no grupo dos indivíduos sem uremia³².

O estudo de Cocchiara e colaboradores mostrou que após pelo menos 3 meses de acompanhamento, os pacientes com DRC estágio V dialíticos candidatos a transplante renal com *H. pylori* positivos tratados para infecção mostraram uma taxa significativamente menor de úlceras gastroduodenais em comparação com o grupo *H. pylori* que não tiveram tratamento⁴¹. Além disso, esses resultados concordam com os relatados por Fujiwara e colaboradores, no qual mostra que tratar os pacientes para erradicação do *H. pylori* após o transplante renal aumenta o nível de ciclosporina (CSA), um dos imunossupressores que pode ser usado no pós-transplante, por interação medicamentosa com um IBP⁴². O metabolismo da CSA com omeprazol ou outros IBPs compete com o citocromo P450 e P450III⁴³. Portanto, durante o tratamento simultâneo com ambos os fármacos, pode haver aumento dos níveis de CSA com o risco resultante de nefrotoxicidade⁴⁴.

Após o transplante renal bem sucedido é restaurada a função renal normal e o meio interno passa a ser normal e melhoram as condições da mucosa gástrica. Aparentemente o status de infecção por *H. pylori* torna-se semelhante aos indivíduos sem alteração da função renal. No pós-operatório de transplante renal o paciente faz uso de corticoesteróides e imunossupressores em doses elevadas, que leva a uma atenção maior da detecção das lesões gastroduodenais comparado a avaliação pré-transplante renal⁴⁵.

Conclui-se que os indivíduos urêmicos com *H. pylori* positivo devem ser tratados antes do transplante renal para reduzir o risco de um aumento significativo das úlceras gastroduodenais e evitar possíveis interações entre o omeprazol ou outros IBPs com CSA⁴¹.

1.2.1. *Helicobacter pylori* Associado às Doenças Gastrointestinais

Vários estudos relataram uma relação importante entre infecção por *H. pylori* e a presença de gastrite e úlcera péptica em transplantados renais. Pacientes com estas comorbidades gástricas podem ter náusea, dispepsia, perda de apetite, epigastralgia e pirose. Estes sintomas não apenas diminuem a qualidade de vida dos pacientes, mas afetam negativamente o estado nutricional, que contribui para o desenvolvimento de desnutrição, um potente preditor de morbidade e mortalidade¹.

Fujiwara e colaboradores demonstraram que a erradicação do *H. pylori* reduziu a recorrência de úlcera péptica nestes pacientes⁴². A cura da infecção por

H. pylori alivia os sintomas e melhora a qualidade de vida dos pacientes tratados⁴². O estudo de Savas mostrou que a úlcera péptica está associada fortemente com infecção por *H. pylori* em pacientes com DRC. Portanto, na presença de úlcera péptica, a infecção por *H. pylori* deve ser investigada e realizado o tratamento¹.

O *H. pylori* é o fator etiológico mais importante para o desenvolvimento do câncer gástrico. Esta bactéria infecta aproximadamente metade da população global⁴⁶. Estima-se que 89% dos cânceres gástricos, não localizados na cardia, são responsáveis por 78% dos cânceres gástricos e atribuídos à infecção por *H. pylori*⁴⁷. Este patógeno provoca inflamação gástrica crônica que pode progredir para as alterações pré-cancerosas da gastrite atrófica e da metaplasia intestinal. O risco de câncer gástrico aumenta em relação à gravidade e à extensão dessas alterações pré-cancerosas. A infecção crônica por *H. pylori* também pode contribuir para a instabilidade genética da mucosa gástrica pela hipocloridria. A erradicação do *H. pylori* pode resultar na resolução da inflamação gástrica, deter a progressão do dano da mucosa gástrica, prevenir danos adicionais ao DNA induzido por *H. pylori*, melhorar a secreção ácida gástrica e restaurar o meio interno para o normal⁴⁸. O *H. pylori* pode ser erradicado com um curto período de tratamento antimicrobiano³¹.

O câncer gástrico é uma das principais ameaças à saúde global e é a terceira principal causa de mortes por câncer em todo o mundo, causando uma estimativa de mais de 720.000 mortes por ano globalmente⁴⁸. Na Coreia do Sul, um programa de triagem para detecção de câncer gástrico, que tem sido a neoplasia mais prevalente no país, permitiu o diagnóstico precoce e a redução da mortalidade desta doença. A ressecção endoscópica é indicada para cânceres gástricos precoces que não têm risco de metástases linfonodais. Mas não evita o desenvolvimento de cânceres gástricos metacrônicos, com uma incidência de aproximadamente 3% ao ano⁴⁹. No estudo prospectivo de Choi e colaboradores, a incidência de doença metacrônica de câncer gástrico foi aproximadamente 50% menor entre pacientes que receberam tratamento para infecção por *H. pylori* do que entre os que receberam placebo⁴⁹. Além disso, a proporção de pacientes com melhora do grau de atrofia gástrica foi significativamente maior no grupo de tratamento do que no grupo de placebo em um seguimento de 3 anos⁴⁹.

O trato gastrointestinal é o local mais frequente de linfomas não Hodgkin responsáveis por 30 a 40% de todos os sítios extranodais⁵⁰. Os linfomas não Hodgkin primários do trato gastrointestinal são relativamente raros, constituem

apenas 1% a 4% das malignidades decorrentes do estômago, intestino e cólon⁵¹. No entanto, o envolvimento secundário do trato gastrointestinal é relativamente comum, variando de 10% a 60%, dependendo do estágio dos linfomas primários⁵². Apesar de raros, esses linfomas não Hodgkin primários do trato gastrointestinal estão se tornando cada vez mais importantes, já que a abordagem de manejo difere significativamente de outras malignidades do trato gastrointestinal.

A infecção gástrica por *H. pylori* é considerada um importante fator de risco para o linfoma de tecido linfóide associado à mucosa gástrica (MALT). O linfoma MALT gástrico é uma doença rara. A incidência estimada do linfoma foi de aproximadamente 0,3 a 0,8 por 100.000 pessoas na Europa⁵³. A incidência de linfoma MALT gástrico foi de aproximadamente 0,38 por 100.000 pessoas nos Estados Unidos. As taxas de incidência aumentaram com a idade⁵³.

Nagi e colaboradores enfatizam a forte associação entre linfoma MALT gástrico e *H. pylori* nos pacientes estudados. Avaliam que se houver melhora das condições socioeconômicas, em algumas partes do mundo, esta prevalência de *H. pylori* pode ser reduzida e minimizar a incidência de linfoma MALT gástrico⁵⁴. O linfoma MALT gástrico é a primeira doença maligna que pode ser curada por terapia antimicrobiana isolada. A patogênese do estômago O linfoma MALT ainda não está elucidada⁵⁴. O diagnóstico de linfoma MALT gástrico pode ser um desafio. Devido à sua raridade, patologistas podem não estar familiarizados com as características diagnósticas do linfoma MALT gástrico. Assim sendo, o subdiagnóstico desta doença não é incomum⁵⁴.

1.3. Tratamento da infecção por *Helicobacter pylori* em candidatos a transplante renal

O tratamento da infecção por *H. pylori* tem sido recomendado nos candidatos a transplante pela associação desta infecção com doenças gastrointestinais, como úlceras pépticas, pólipos hiperplásicos gástricos, adenomas gástricos, cânceres gástricos e linfoma MALT^{33,41,55} as quais podem tornar-se mais importantes pelo uso da imunossupressão e aumentarem significativamente a morbidade no transplante renal.

Existem vários esquemas de tratamento propostos para a infecção por *H. pylori*. As diretrizes do *American College of Gastroenterology* de 2007 recomendam tratamento de primeira linha com um curso de 10 a 14 dias de terapia tripla padrão, que consiste em IBP, amoxicilina e claritromicina. Em pacientes com alergia à penicilina, as opções de tratamento recomendadas incluem um curso de 10 a 14 dias de terapia quádrupla com bismuto, que consiste em IBP, bismuto, metronidazol e tetraciclina ou um curso de 10 a 14 dias de duração com IBP, claritromicina e metronidazol⁵⁶.

Nos últimos anos, a resistência à claritromicina está aumentando em todo o mundo, enquanto as taxas de erradicação do *H. pylori* estão diminuindo. Os dados sobre a resistência à claritromicina nos Estados Unidos permanecem limitados, mas as estimativas se aproximam de 30%⁵⁷. Conseqüentemente, regimes alternativos foram sugeridos pelo aumento da taxa de erradicação. Um dos esquemas propostos é a terapia sequencial, que consiste em um IBP e amoxicilina para a primeira metade da duração do tratamento e um IBP, metronidazol e claritromicina para a segunda metade. O princípio por trás da terapia sequencial é que a amoxicilina primeiro enfraquece a parede celular bacteriana, que então permite que a claritromicina e o metronidazol ataquem diretamente as bactérias e previnam o efluxo de antimicrobianos através dos canais de efluxo de drogas. Embora este princípio faça sentido teórico, um curso de terapia sequencial reversa de 10 dias (5 dias de um IBP, claritromicina e metronidazol seguido por 5 dias de um IBP e amoxicilina) teve uma taxa de erradicação semelhante à de um curso de 10 dias de terapia sequencial padrão⁵⁸.

As Diretrizes do *American College of Gastroenterology* preconizam que o esquema terapêutico triplo com claritromicina seja de 500 mg duas vezes ao dia, em

combinação com um IBP de dose padrão ou dupla, e amoxicilina 1 g duas vezes ao dia ou metronidazol 500 mg três vezes ao dia por 14 dias⁵⁶. Sendo orientado evitar o uso de terapia tripla com claritromicina em pacientes com fatores de risco para resistência a macrolídeos (por exemplo, exposição prévia a macrolídeos, taxas locais de resistência à claritromicina $\geq 15\%$, taxas de erradicação com regimes que incluem claritromicina $\leq 85\%$)^{56,59}. Embora publicações mais recentes recomendam o tratamento menos prolongado (10 a 14 dias) com todos os esquemas de antimicrobianos para *H. pylori*^{31,59}.

Desta forma, quando a população estudada possui DRC ocorre um ajuste de posologia de acordo com o *clearance* de creatinina:

Claritromicina - *Clearance* de creatinina (CrCl) < 30 mL / minuto: Diminuir a dose de claritromicina em 50%.

Amoxicilina - CrCl ≥ 30 mL / minuto: Não é necessário ajuste posológico, CrCl 10 a 30 mL / minuto: 250 a 500 mg a cada 12 horas e CrCl < 10 mL / minuto: 250 a 500 mg a cada 24 horas.

1.4. Achados de endoscopias digestivas altas em pacientes renais crônicos e associações com *Helicobacter pylori*.

O manejo de pacientes com DRC é um desafio devido ao elevado número de comorbidades que apresentam, dentre elas as patologias do trato gastrointestinal alto, as quais nem sempre são clinicamente detectáveis pelo fato de os sintomas por não terem boa correlação com achados de exames diagnósticos⁶⁰. Dessa forma, é importante a realização de exames endoscópicos de rastreamento para o reconhecimento das afecções gastrointestinais altas nesses pacientes. A prevalência de achados endoscópicos da mucosa gastroduodenal em pacientes com DRC é semelhante ou maior do que a observada na população geral¹.

Relato recente demonstrou que os achados de EDA mais comumente encontrados em pacientes com DRC foram gastrites e infecções por *H. pylori*, (86% e 14%, respectivamente). A somatória de hérnia hiatal, esofagite e úlcera péptica representou cerca de 20% dos achados endoscópicos altos; apenas uma pequena parcela das EDAs foram consideradas normais¹.

Estudos recentes sobre o tema relatam que as patologias gastrointestinais altas mais frequentes em pacientes com DRC são: gastrites, duodenites e esofagites

erosivas, úlceras pépticas, infecção pelo *H. pylori* e sangramento (que pode, inclusive, ser fatal, pois esses pacientes utilizam frequentemente drogas antiplaquetárias e anticoagulantes⁶¹. A fisiopatologia dessas lesões gastrointestinais é complexa e decorre, dentre outras causas, do uso de medicamentos para o manejo de comorbidades e alterações metabólicas da DRC, elevação dos níveis séricos de gastrina e amônia, refluxo gastroesofágico e infecção pelo *H. pylori*^{60,61}.

É necessário reconhecer essas patologias para o manejo clínico adequado das afecções do trato gastrointestinal alto dos pacientes. O mesmo torna-se ainda mais necessário nos candidatos a receber um transplante renal, pois têm a perspectiva de uma cirurgia de grande porte, de alta demanda metabólica e psicológica, em que complicações do trato gastrointestinal superior podem ocorrer com maior frequência, inclusive por uso de doses altas de corticoesteróides⁵⁵. Desta forma, o longo período sob imunossupressão após o transplante renal bem-sucedido aumenta o risco dessas afecções. Sabe-se que a realização da EDA para avaliação rotineira dos candidatos a transplante renal não é protocolo de muitos centros transplantadores, mas é recomendada por vários autores^{55,60,61}.

Vários fatores contribuem para a formação de úlceras e sua permanência nos pacientes que foram transplantados, como por exemplo o uso de anti-inflamatórios não esteroidais, de corticoesteróides e o provável comprometimento da mucosa gástrica pela redução do *turnover* das células metabólica pelos imunossupressores antimetabólicos: azatioprina e micofenolato mofetil⁶².

Para que o transplante renal seja bem-sucedido, é necessário, dentre vários fatores, que sejam rastreados e eliminados possíveis riscos pré e pós-operatórios. Sendo a afecção do trato gastrointestinal causadora de alta morbidade e muito prevalente nesse cenário .

1.5. Justificativa

Não existem orientações definitivas sobre o papel da triagem rotineira com EDA e pesquisa de *H. pylori* para candidatos assintomáticos na avaliação pré-transplante renal⁶³. Porém, existem recomendações para que todos os pacientes em hemodiálise (HD) e diálise peritoneal (DP) que são elegíveis ou não para o transplante renal realizem avaliação endoscópica. Sendo um dos objetivos reduzir a chance de desenvolver úlceras pépticas, especialmente em pacientes em HD com

maior risco de desenvolvimento da doença ulcerosa, tais como aqueles com história de úlcera péptica, hemorragia gastroduodenal, ou uso de anticoagulantes e/ou AINEs⁶⁴. Assim, a terapia de erradicação do *H. pylori* é recomendada para todos os pacientes em HD infectados pelo *H. pylori*³¹.

A existência de um número elevado de alterações gastrointestinais em pacientes candidatos a receber transplante renal é descrita na literatura^{36, 60,61}. Sendo assim, justifica-se analisar as alterações do trato gastrointestinal em pacientes renais crônicos candidatos a transplante renal para verificar a validade da recomendação da EDA como um exame rotineiro na avaliação geral desses pacientes.

2. OBJETIVOS

2.1. Principal

Analisar a eficácia de um regime antimicrobiano sobre a erradicação do *H. pylori* em renais crônicos candidatos a transplante renal.

2.2. Secundários

- Prevalência do *H. pylori* em DRC.
- Correlacionar os sintomas de trato gastrointestinal com os achados da EDA.
- Avaliar possíveis associações entre a presença de infecção pelo *H. pylori* e achados de EDA realizadas em renais crônicos candidatos a transplante renal.
- Comparar a utilidade de dois métodos usados para diagnóstico infecção pelo *H. pylori* em pacientes com DRC: histologia e TRU.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Tipo de Estudo

Estudo de coorte prospectivo multicêntrico.

3.2. Local do Estudo

Estudo multicêntrico realizado em 6 unidades de diálise na região norte do estado do Paraná. Histocom, que atende em média 200 pacientes dialíticos por mês e Instituto do Rim, que atende em média 75 pacientes dialíticos por mês situados em Londrina. Instituto do Rim, que atende em média 145 pacientes dialíticos por mês e Nefronor, que atende em média 120 pacientes dialíticos por mês situados em Cornélio Procópio. Instituto do Rim, situado em Apucarana que atende em média 170 pacientes dialíticos por mês. Instituto do Rim, situado em Santo Antonio da Platina que atende em média 180 pacientes dialíticos por mês. Todas estas unidades tratam pacientes matriculados pelo Sistema Único de Saúde e/ou convênios no serviço de transplantes renais do Hospital Evangélico de Londrina.

3.3. Critérios de inclusão

Pacientes renais crônicos maiores que 18 anos tratados nas unidades de diálise do estudo e cadastrados no serviço de transplantes renais do Hospital Evangélico de Londrina. O período de recrutamento foi de 20 de maio de 2016 a 23 de novembro de 2017.

3.4. Critérios de exclusão

Pacientes gestantes; com histórico recente (menos de 3 meses) de tratamento de infecção pelo *H. pylori*; cirurgia abdominal ou hemorragia digestiva alta; pacientes com histórico de alergia a qualquer um dos componentes do esquema terapêutico (omeprazol, amoxicilina ou claritromicina) a ser utilizado para o tratamento da infecção de *H. pylori*.

3.5. Coleta de Dados

Os pacientes foram entrevistados sobre medicamentos de uso contínuo e sintomatologia do trato gastrointestinal no dia do procedimento. EDAs foram realizadas ambulatorialmente por um membro do serviço de Gastroenterologia/Endoscopia do Hospital Evangélico de Londrina. Todos os pacientes foram orientados a suspender protetores gástricos 7 dias antes da EDA, se uso contínuo. Os pacientes com infecção por *H. pylori* foram tratados com omeprazol 20mg em jejum pela manhã, amoxicilina 500mg por dia e claritromicina 500mg por dia por 14 dias.

Por meio da coleta de dados foram obtidas as características gerais da população estudada: idade, sexo, cor, naturalidade, cidade que reside, clínica onde realiza hemodiálise. Por meio de entrevista foram obtidos os dados clínicos: doença de base, tempo de hemodiálise até a realização da EDA, comorbidades associadas, história prévia e/ou atual de tabagismo, uso de anti-hipertensivos, uso de protetores gástricos, e presença de sintomatologia do trato gastrointestinal nos últimos 3 meses que antecederam a realização da EDA. As fontes dos dados foram os registros nos prontuários dos pacientes presentes nas 6 unidades de diálise.

3.6. Métodos diagnósticos

A primeira EDA foi realizada no momento da avaliação clínico-laboratorial pré-transplante renal. A histologia e o TRU, realizados por meio da biópsia gástrica, foram utilizados para pesquisar a presença de infecção por *H. pylori*. A positividade de um dos testes foi tomada como indicativa da presença desta infecção bacteriana.

a) A pesquisa histológica da infecção foi feita por biópsia de 2 regiões gástricas: antro e corpo. Uma terceira região foi biopsiada, se presença de inflamação, aspecto sugestivo de metaplasia intestinal ou neoplasia. Os fragmentos foram fixados em formalina 10% e posteriormente processados para histologia com coloração de Giemsa. Foi avaliada por um único laboratório de Patologia.

As gastrites foram classificadas pelo Sistema Sidney (Anexo 1) (topografia: pangastrite, gastrite de corpo e antro; categoria: enantematosa, erosiva plana e elevada, atrófica, hemorrágica, refluxo, pregas mucosas hiperplásicas; grau de intensidade: leve, moderada e grave).

b) O TRU é realizado pela imersão de um fragmento da região antral da mucosa gástrica em um frasco contendo ureia e vermelho fenol, um indicador de pH (o *H. pylori* produz a enzima urease que desdobra ureia em dióxido de carbono e amônia, acarretando elevação do pH e alteração da cor da solução de amarela para qualquer tonalidade de coloração rosa); o teste foi considerado positivo quando a alteração de cor ocorreu de 2 a 60 minutos (Anexo 2 e 3).

Em todos pacientes identificados com infecção por *H. pylori* por pelo menos um dos métodos foi realizado o tratamento preconizado segundo o estudo de Chey e Wong⁵⁶. Os pacientes receberam o tratamento gratuitamente com omeprazol 20mg em jejum pela manhã, amoxicilina 500mg por dia e claritromicina 500mg por dia por 14 dias. Eles foram orientados a suspender protetores gástricos 7 dias antes da EDA, se uso contínuo. Após uma semana de tratamento foi feito contato telefônico para avaliar a adesão medicamentosa do esquema terapêutico.

Após 8 a 12 semanas do término do tratamento foi realizado uma EDA de controle como critério de erradicação. Foi considerado erradicado o paciente que apresentou os dois testes negativos.

3.7. Aspectos Éticos

Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) por meio do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) Nº 54971916.3.0000.5231 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina/ Hospital Universitário Regional Norte do Paraná conforme o Parecer Nº 1.565.003281 no dia 20 de maio de 2016 (Anexo 4). Todos os pacientes foram esclarecidos da natureza e dos objetivos do estudo, concordaram em participar e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

3.8. Análise Estatística

Os dados foram analisados no programa MedCalc para Windons, versão 18.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgium) estabelecendo-se as análises pertinentes a esta pesquisa.

Os dados foram apresentados de maneira descritiva por meio frequências simples (absolutas e relativas), de médias e desvios padrões (DP) ou medianas e intervalos interquartis (ITQ) na dependência da distribuição das variáveis. A distribuição dos dados foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk. As frequências foram descritas como brutas e percentuais, representados em tabelas de contingência, e comparadas pelo teste exato de Fisher.

4. ARTIGO CIENTÍFICO

Periódico a ser submetido: Transplant International – ISSN: 1432-2277

(Anexo 5).

Titulo: Eficácia de um regime antimicrobiano sobre a erradicação do *Helicobacter pylori* em renais crônicos candidatos a transplante renal.

RESUMO

Objetivos: Analisar a taxa de erradicação de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) após um tratamento antimicrobiano em pacientes com doença renal crônica (DRC) candidatos a transplante renal. **Métodos:** Estudo de coorte prospectivo multicêntrico. Foram incluídos todos os pacientes com DRC maiores de 18 anos tratados nas 6 clínicas de diálise matriculados no serviço de transplantes renais do Hospital Evangélico de Londrina. Na avaliação pré-transplante os paciente foram submetidos à endoscopia digestiva alta (EDA) com 2 métodos diagnósticos para detecção de *H. pylori*: histologia e teste rápido da urease (TRU). A positividade de um dos testes foi tomada como indicativa da presença desta infecção bacteriana. Nos pacientes com infecção por *H. pylori* foi realizado tratamento com omeprazol 20mg, amoxicilina 500mg e claritromicina 500mg 1 vez por dia por 14 dias. EDA para verificação de cura foi feita após 8 a 12 semanas do término do tratamento. **Resultados:** O estudo mostrou a prevalência de *H. pylori* de 61,4%. A histologia teve positividade de 98% e o TRU de 60,8%. A taxa de erradicação da infecção foi 48,5%. **Conclusão:** Foi encontrada alta taxa de prevalência do *H. pylori* e baixa taxa de erradicação com o esquema antimicrobiano triplo por tempo prolongado utilizado. A associação do TRU à histologia de mucosa gastrica não aumentou a taxa de detecção do *H. pylori*. Dada a baixa taxa de erradicação observada com o esquema terapêutico utilizado neste trabalho, novos estudos com diferentes esquemas terapêuticos para o tratamento da infecção de *H.pylori* em pacientes dialíticos candidatos a receber transplante renal são necessários.

Palavras chaves: Doença renal crônica; *Helicobacter pylori*, Transplante renal.

Title: Efficacy of an antimicrobial regimen on *Helicobacter pylori* eradication in renal transplant candidates.

ABSTRACT

Objectives: To analyze the rate of eradication of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) after an antimicrobial treatment in chronic kidney disease (CKD) patients, candidates to receive a kidney allograft. **Methods:** multicentric prospective cohort study. All CKD patients over 18 years of age that were treated at the six dialysis clinics enrolled in the kidney transplant service of the Hospital Evangélico de Londrina were included. In the pre-transplantation evaluation, the patients underwent upper gastrointestinal endoscopy (UGE) with 2 diagnostic methods to detect of *H. pylori*: histology and rapid urease test (RUT). The positivity of one of the tests was taken as indicative of the presence of this bacterial infection. In patients with *H. pylori* infection, treatment with omeprazole 20mg, amoxicillin 500mg and clarithromycin 500mg once daily for 14 days was used. UGE for cure verification was performed after 8 to 12 weeks of termination of treatment. **Results:** The study showed a prevalence of *H. pylori* of 61.4%. The histology had a 98% positivity and the RUT of 60.8%. The infection eradication rate was 48.5%. **Conclusion:** There was a high prevalence rate of *H. pylori* and a low rate of eradication with the long-term antimicrobial triple scheme used. The association of RUT with gastric mucosa histology did not increase the detection rate of *H. pylori*. Given the low eradication rate observed with the therapeutic regimen used in this study, new studies with different therapeutic regimens for the treatment of *H. pylori* infection in dialysis patients who are candidates for renal transplantation are required.

Keywords: Chronic renal disease; *Helicobacter pylori*, Renal transplantation.

4.1. Introdução

Helicobacter pylori (*H. pylori*) é o patógeno humano mais prevalente mundialmente¹, sendo responsável pela infecção bacteriana mais persistente que se tem conhecimento². É o agente etiológico de comorbidades do trato gastrointestinal que variam de graus leves a acentuados. A prevalência do *H. pylori* está entre 30% e 80% em diferentes países^{3,4}. Apesar desta prevalência aumentada, as manifestações clínicas poupam a maioria dos pacientes portadores de *H. pylori* no seu trato gastrointestinal e apenas uma minoria desenvolve sintomas⁵.

O estudo de Homse e colaboradores⁶ demonstrou que 100% dos pacientes apresentaram algum tipo de alteração endoscópica alta, muitas delas potencialmente graves, como úlceras pépticas, gastrites e duodenites erosivas e metaplasia intestinal gástrica⁷. O *H. pylori* provoca inflamação gástrica crônica que pode progredir para as alterações pré-cancerosas da gastrite atrófica e da metaplasia intestinal⁸.

Atualmente, existem vários métodos para diagnosticar o *H. pylori*. Alguns métodos necessitam que se realize a endoscopia digestiva alta (EDA) previamente para que se tenha acesso ao material necessário². A biópsia da mucosa gástrica ajuda a realizar alguns métodos diagnósticos como: histologia, cultura, reação em cadeia de polimerase (PCR), teste rápido da urease (TRU)². A histologia é considerada o método padrão para o diagnóstico de infecção por *H. pylori* e fornece informações histológicas relevantes para a detecção de inúmeras doenças esofágicas e sobre a mucosa gástrica². O TRU utiliza-se da capacidade do *H. pylori* em sintetizar grandes quantidades de ureia como base para o diagnóstico. Tem vantagens como baixo custo, disponibilidade e alta sensibilidade e especificidade que o fazem ser frequentemente utilizado na prática clínica.

O tratamento da infecção por *H. pylori* tem sido recomendado nos candidatos a transplante pela associação desta infecção com doenças gastrointestinais, como: úlceras pépticas, pólipos hiperplásicos gástricos, adenomas gástricos, cânceres gástricos e linfoma MALT^{9,10,11}. As quais podem tornar-se mais importantes pelo uso da imunossupressão e aumentarem significativamente com a morbidade no transplante renal. O estudo de Chey¹² recomenda que os esquemas de terapia tripla baseada em claritromicina e quádruplo com bismuto para *H. pylori*

sejam administrados por 14 dias, e se assemelham as diretrizes atuais que recomendam o tratamento prolongado (10 a 14 dias)^{13,14}.

O objetivo deste estudo foi analisar a eficácia de um regime antimicrobiano sobre a erradicação do *H. pylori* em renais crônicos candidatos a transplante renal.

4.2. Métodos e Pacientes

Estudo de coorte prospectivo multicêntrico realizado no período de 20 de maio de 2016 a 23 de novembro de 2017.

Foram incluídos todos os pacientes renais crônicos maiores que 18 anos cadastrados no serviço de transplantes renais do Hospital Evangélico de Londrina que são tratados nas 6 unidades de diálise na região norte do estado do Paraná. Histocom, que atende em média 200 pacientes dialíticos por mês e Instituto do Rim, que atende em média 75 pacientes dialíticos por mês situados em Londrina. Instituto do Rim, que atende em média 145 pacientes dialíticos por mês e Nefronor, que atende em média 120 pacientes dialíticos por mês situados em Cornélio Procopio. Instituto do Rim, situado em Apucarana que atende em média 170 pacientes dialíticos por mês. Instituto do Rim, situado em Santo Antonio da Platina que atende em média 180 pacientes dialíticos por mês. Todas estas unidades tratam pacientes matriculados pelo Sistema Único de Saúde e/ou convênios no serviço de transplantes renais do Hospital Evangélico de Londrina.

Foram excluídos: pacientes gestantes; com histórico recente (menos de 3 meses) de tratamento de infecção pelo *H. pylori*; cirurgia abdominal ou hemorragia digestiva alta; pacientes com histórico de alergia a qualquer um dos componentes do esquema terapêutico (omeprazol, amoxicilina ou claritromicina) a ser utilizado para o tratamento da infecção de *H. pylori*.

Os pacientes foram entrevistados sobre medicamentos de uso contínuo e sintomatologia do trato gastrointestinal no dia do procedimento. EDAs foram realizadas ambulatorialmente por um membro do serviço de Gastroenterologia/Endoscopia do Hospital Evangélico de Londrina. Todos os pacientes foram orientados a suspender protetores gástricos 7 dias antes da EDA, se uso contínuo. Os pacientes com infecção por *H. pylori* foram tratados com omeprazol 20mg em jejum pela manhã, amoxicilina 500mg por dia e claritromicina 500mg por dia por 14 dias.

Por meio da coleta de dados foram obtidas as características gerais da população estudada: idade, sexo, cor, naturalidade, cidade que reside, clínica onde realiza hemodiálise. Por meio de entrevista foram obtidos os dados clínicos: doença de base, tempo de hemodiálise até a realização da EDA, comorbidades associadas, história prévia e/ou atual de tabagismo, uso de anti-hipertensivos, uso de protetores gástricos, e presença de sintomatologia do trato gastrointestinal nos últimos 3 meses que antecederam a realização da EDA. As fontes dos dados foram os registros nos prontuários dos pacientes presentes nas 6 unidades de diálise.

A primeira EDA foi realizada no momento da avaliação clínico-laboratorial pré-transplante renal. O TRU e histologia, realizados por meio da biópsia gástrica, foram utilizados para pesquisar a presença de infecção por *H. pylori*. A positividade de um dos testes foi tomada como indicativa da presença desta infecção bacteriana.

a) A pesquisa histológica da infecção foi feita por biópsia de 2 regiões gástricas: antro e corpo. Uma terceira região foi biopsiada, se presença de inflamação, aspecto sugestivo de metaplasia intestinal ou neoplasia. Os fragmentos foram fixados em formalina 10% e posteriormente processados para histologia com coloração de Giemsa. Foi avaliada por um único laboratório de Patologia.

As gastrites foram classificadas pelo Sistema Sidney (Anexo 1) (topografia: pangastrite, gastrite de corpo e antro; categoria: enantematosa, erosiva plana e elevada, atrófica, hemorrágica, refluxo, pregas mucosas hiperplásicas; grau de intensidade: leve, moderada e grave).

b) O TRU é realizado pela imersão de um fragmento da região antral da mucosa gástrica em um frasco contendo ureia e vermelho fenol, um indicador de pH (o *H. pylori* produz a enzima urease que desdobra ureia em dióxido de carbono e amônia, acarretando elevação do pH e alteração da cor da solução de amarela para qualquer tonalidade de coloração rosa); o teste foi considerado positivo quando a alteração de cor ocorreu de 2 a 60 minutos (Anexo 2 e 3).

Em todos pacientes identificados com infecção por *H. pylori* por pelo menos um dos métodos foi realizado o tratamento preconizado segundo o estudo de Chey e Wong¹². Os pacientes receberam o tratamento gratuitamente com omeprazol 20mg em jejum pela manhã, amoxicilina 500mg por dia e claritromicina 500mg por dia por 14 dias. Eles foram orientados a suspender protetores gástricos 7 dias antes da EDA, se uso contínuo. Após uma semana de tratamento foi feito contato telefônico para avaliar a adesão medicamentosa do esquema terapêutico.

Após 8 a 12 semanas do término do tratamento foi realizado uma EDA de controle como critério de erradicação. Foi considerado erradicado o paciente que apresentou os dois testes negativos.

4.3. Aspectos Éticos

Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) por meio do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) Nº 54971916.3.0000.5231 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina/ Hospital Universitário Regional Norte do Paraná conforme o Parecer Nº 1.565.003281 (Anexo 4) no dia 20 de maio de 2016. Todos os pacientes foram esclarecidos da natureza e dos objetivos do estudo, concordaram em participar e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

4.4. Análise Estatística

Os dados foram analisados no programa MedCalc para Windons, versão 18.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgium) estabelecendo-se as análises pertinentes a esta pesquisa.

Os dados foram apresentados de maneira descritiva por meio frequências simples (absolutas e relativas), de médias e desvios padrões (DP) ou medianas e intervalos interquartis (ITQ) na dependência da distribuição das variáveis. A distribuição dos dados foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk. As frequências foram descritas como brutas e percentuais, representados em tabelas de contingência, e comparadas pelo teste exato de Fisher.

4.5. Resultados

Foram analisados 83 pacientes, sendo que a mediana de idade foi de 47 anos (ITQ: 38 - 56). As principais doenças de base foram hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus e a principal modalidade de diálise foi a hemodiálise (HD). A mediana de tempo de diálise antes da primeira EDA foi de 14 meses (ITQ: 6 - 48). A tabela 1 apresentada a seguir mostra as características demográficas e clínicas dos pacientes em avaliação pré-transplante.

O estudo mostrou a prevalência de *H. pylori* de 61,4%. A histologia como método diagnóstico para infecção por *H. pylori* teve positividade de 98% e o TRU

de 60,8%. Em somente um paciente o TRU detectou *H. pylori* isoladamente. A taxa de erradicação da infecção foi 48,5% (Figura 1).

Os achados endoscópios foram encontrados em 96,4% das EDAs. A lesão mais frequentemente encontrada foi a pangastrite enantematosa. Poucos pacientes apresentavam úlcera. Somente um paciente apresentou lesão pré-cancerosa. Não houve detecção de lesões malignas. Não houve associação entre os achados endoscópicos, a sintomatologia e a presença de *H. pylori* pelo teste exato de Fisher (Tabela 2).

Os sintomas gastrointestinais foram relatos por 61,4% dos pacientes. Não houve associação entre os achados endoscópicos e a sintomatologia relatada pelos pacientes pelo teste exato de Fisher. Dor epigástrica estava ausente nos pacientes com achados endoscópicos de úlceras. Náuseas e pirose foram sintomas frequentes. Vômitos apresentaram tendência de estar mais associados à pangastrite enantematosa (Tabela 3).

4.6. Discussão

O presente estudo mostrou alta prevalência de *H. pylori* nos pacientes candidatos a transplante renal. A associação dos métodos diagnósticos se mostrou desvantajosa para detecção do *H. pylori* por EDA. A taxa de erradicação com o esquema triplo por 14 dias foi baixa em nossos pacientes.

As taxas de erradicação de *H. pylori* na população geral com esquema triplo de primeira linha (inibidor de bomba de próton (IBP), amoxicilina e claritromicina) reduziram nos últimos anos, especialmente com o uso do esquema mais curtos (7 dias)¹⁵. A taxa de erradicação do *H. pylori* em 2003 foi de 93,5% e em 2012 reduziu para 78,8%¹⁵. Algumas metanálises mostram taxas de erradicação mais altas com o tratamento mais prolongado, por 14 dias^{16,17,18,19}. Recente revisão de literatura mostrou que o aumento da duração da terapia tripla aumentou a taxa de erradicação do *H. pylori* (72,9% vs. 81,9%), independentemente do tipo e da dose de antimicrobianos¹⁷.

As taxas de erradicação do *H. pylori* em pacientes com DRC variam de acordo com os esquemas de antimicrobianos usados, se triplo, quádruplo ou sequencial. No estudo de Seyyed e colaboradores, o esquema triplo com lansoprazol 30mg duas vezes por dia, claritromicina 250mg 2 vezes por dia e amoxicilina 500 mg duas vezes por dia por 14 dias cada, obteve 76,7% de taxa de

erradicação do *H. pylori*²⁰. Outro estudo clínico prospectivo duplo cego comparou dois grupos de pacientes com doença renal crônica, no qual o primeiro com 35 pacientes recebeu dose completa do esquema com omeprazol 20mg, claritromicina 500mg e amoxicilina 1000mg duas vezes por dia por 14 dias, e o segundo grupo com 31 pacientes com os mesmos 3 medicamentos pelo mesmo período, porém sendo um vez ao dia cada um dos 3 medicamentos. A taxa de erradicação de ambos os grupos foi de 73%, sem diferença estatísticas entre os dois regimes ($p=0,973$)²¹.

Apesar de ter sido optado pela duração mais extensa do tratamento triplo em nossos pacientes, encontramos baixa taxa de erradicação. Uma possível explicação seria a baixa taxa de adesão ao tratamento. Mostrar a importância do tratamento para os novos pacientes é relevante para eficácia da erradicação. Também pode ter sido por resistência não conhecida a um dos medicamentos utilizados, especialmente à claritromicina. A resistência à claritromicina continua a ser a principal causa de insucesso das terapias triplas e a duração do tratamento não afeta as altas taxas de resistência à claritromicina na população geral¹³. O estudo não possui taxa de resistência à claritromicina por não ter realizado cultura e antibiograma.

O *H. pylori* é o fator etiológico mais importante para o desenvolvimento do câncer gástrico. O *H. pylori* provoca inflamação gástrica crônica que pode progredir para as alterações pré-cancerosas da gastrite atrófica e da metaplasia intestinal. O risco de câncer gástrico aumenta em relação à gravidade e à extensão dessas alterações pré-cancerosas. A erradicação do *H. pylori* pode resultar na resolução da inflamação gástrica, deter a progressão do dano da mucosa gástrica, prevenir danos adicionais ao DNA induzido por *H. pylori*, melhorar a secreção ácida gástrica e restaurar o meio interno para o normal⁸. Desta forma podemos sugerir que todos os pacientes com *H. pylori* e DRC devem ser tratados com esquema antimicrobiano.

Os pacientes com DRC apresentam maior risco de distúrbios gastroduodenais. Recomenda-se que todos os pacientes em HD e diálise peritoneal (DP) realizem avaliação endoscópica para reduzir a chance de desenvolver úlceras pépticas, especialmente em pacientes com história de hemorragia gastroduodenal ou uso de anticoagulantes e/ou AINEs²². Optamos por adotar dois métodos diagnósticos associados à EDA para aumentar a probabilidade de detecção do *H. pylori*. A sensibilidade TRU na literatura é alta, variando entre 80% e 100%; a

especificidade é também bastante elevada (97-99%)^{16,23}, porém no estudo a detecção de *H. pylori* pelo TRU foi baixa. Algumas desvantagens do teste que podem explicar esta situação são os resultados falsos-negativos devido a diminuição da atividade da urease pelo uso recente de antimicrobianos, compostos de bismuto ou IBPs ou pacientes com acloridria. Além disto, a presença de sangramento gástrico pela uremia reduz a sensibilidade e especificidade do método. Também a quantidade de bactérias presentes afeta a sensibilidade do teste; uma quantidade acima de 10.000 na amostra fornece resultados positivos, enquanto quantidades menores podem gerar resultados falsos negativos. O TRU ser realizado com biópsia gástrica de uma região gástrica (antro), diferentemente da histologia que foi realizada com biópsia gástrica de duas regiões gástricas (antro e corpo). Por esses motivos podemos sugerir que a associação dos dois métodos em nossos pacientes aumentou os custos e não resultou em aumento da taxa de detecção.

Pacientes com DRC apresentam alta incidência de doenças gastrointestinais altas, embora a ocorrência e o tipo de sintomas possam variar consideravelmente entre os indivíduos¹¹. Vários sintomas gastrointestinais como anorexia, náuseas, vômitos e dispepsia são comuns em pacientes com DRC na espera de um transplante renal. Esses sintomas podem ser uma manifestação de uremia ou resultado de medicações e desequilíbrio eletrolítico, que não prevêm de forma confiável a presença de lesão significativa no trato gastrointestinal superior. Por outro lado, muitos dos pacientes com DRC com úlcera péptica são assintomáticos^{24,25} e podem apresentar complicações significativas antes e depois do transplante renal, especialmente durante o período de alta imunossupressão²⁶. Esse achado é muito importante porque a úlcera péptica ativa deve ser considerada contraindicação ao transplante renal²⁷ e contribui fortemente para a recomendação de que a EDA devem ser realizada rotineiramente antes do transplante. Não existem fortes evidências sobre o papel da triagem rotineira com EDA e pesquisa de *H. pylori* para candidatos assintomáticos na avaliação pré-transplante renal. Não existe consenso entre os centros transplantadores²⁸. Em estudo recente realizado no mesmo centro de transplante renal, Homse e colaboradores demonstraram que embora os pacientes não apresentassem sintomas, foram encontradas lesões do aparelho gastrintestinal em todos os pacientes analisados⁶. Acredita-se que os achados do estudo justificam a indicação do exame de EDA na rotina de preparo dos pacientes renais crônicos para o transplante renal .

Esse é um dos primeiros estudos a avaliar os achados de EDA no preparo pré-transplante e a eficácia do tratamento do *H. pylori* em candidatos a transplante renal. Também foi considerado força do estudo a verificação da adesão medicamentosa por contato telefônico após 7 dias do início do tratamento. Foi possível associar a presença de infecção pelo *H. pylori* com achados de EDA nesta população. Podem ser consideradas limitações o número pequeno de pacientes estudados e as perdas que em parte foram resultado de dificuldade de acesso dos pacientes ao centro de transplante para repetir a EDA.

Não existe um protocolo clínico para uma avaliação endoscópica detalhada e terapia de erradicação de *H. pylori* para pacientes em diálise. Portanto, estudos futuros devem ser desenvolvidos^{22,29}.

4.7. Conclusões

Foi encontrada alta taxa de prevalência do *H. pylori* nos candidatos a transplante renal e baixa taxa de erradicação com o esquema antimicrobiano triplo por tempo prolongado. A realização de EDA de rotina na avaliação pré-transplante detectou lesão gastrintestinal na maior parte dos pacientes do estudo e os achados endoscópicos não se associaram aos sintomas. A associação do TRU à histologia de mucosa gastrica não aumentou a taxa de detecção do *H. pylori*.

Referências Bibliográficas (exclusivas do artigo)

Savas N. *Helicobacter pylori* prevalence and its association with endoscopic findings in renal transplant candidates. Academic Gastroenteroloji dergisi. 2014; 13(3):79-82.

Garza-González E, Perez-Perez GI, Maldonado-Garza HJ, Bosques Pa-dilha FJ. A review of *Helicobacter pylori* diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. World J Gastroenterol. 2014; 20(6):1438-49.

Jalalzadeh M, Saber HR, Vafaeimanesh J, Mirzamohammadi F, Falaknazi K. Association of *Helicobacter pylori* infection and serum albumin in patients on hemodialysis. IJKD. 2010; 4:312-6.

Mitchell HM. The epidemiology of *Helicobacter pylori*. Curr Top Microbiol Immunol. 1999; 241:11-30.

Kamboj AK, Cotter TG, Oxentenko AS. *Helicobacter pylori*: the past, present and future in management. Mayo Clin Proc. 2017; 92(4): 599-604.

Homse JP, Pinheiro JP, Ferrari ML, Soares MT, Maioli ME, Delfino VD. Upper gastrointestinal alterations in kidney transplant candidates. J Bras Nefrol. 2018; 1-6.

Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis. IARC. 2004; 301-10.

Machado AM, Figueiredo C, Touati E, Máximo V, Sousa S, Michel V, et al. *Helicobacter pylori* infection induces genetic instability of nuclear and mitochondrial DNA in gastric cells. Clin Cancer Res. 2009;15:2995–3002.

Cocchiara G, Romano M, Buscemi G, Maione S, Maniac S, Romano G. Advantage of Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* before kidney transplantation in uremic patients. Transplantation Proceedings. 2007; 39, 3041–43.

Helderman JH, Goral S. Gastrointestinal complications of transplant immunosuppression. J Am Soc Nephrol. 2002; 13: 277-287.

Sugimoto M, Sakai K, Kita M, Imanishi J, Yamaoka Y. Prevalence of *Helicobacter pylori* infections in long-term hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2009 ; 75: 96-103.

12. Chey WD, Wong BC. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(8):1808-25.

Fallone CA, Chiba N, van Zanten Sv, Fischbach L, Gilbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology.* 2016; 151:51.

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut.* 2007; 56: 772-78.

Kim SE, Park MI, Park SJ, Moon W, Choi YJ, Cheon JH, et al. Trends in *H. pylori* eradication rates by first-line triple therapy and related factors in eradication therapy. *Korean J Intern Med.* 2015; 30:801-7.

Calvet X, Sánchez-Delgado J, Montserrat A, Lario S, Ramirez-Lazaro MJ, Quesada M, et al. Accuracy of diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: a reappraisal. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1385-91.

Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, Gisbert JP, Forman D, Leontiadis GI, et al. Optimum duration of regimens for *H. pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12):8337.

Karatapanis S, Georgopoulos SD, Papastergiou V, Skorda L, Papantoniou N, Lisgos P, et al. "7, 10 and 14-days rabeprazole-based standard triple therapies for *H. pylori* eradication: are they still effective? A randomized trial". *Acta Gastroenterol Belg.* 2011; 74:407-12.

Puig I, Baylina M, Sánchez-Delgado J, López-Gongora S, Suarez D, García-Iglesias P, et al. Systematic review and meta-analysis: triple therapy combining a proton-pump inhibitor, amoxicillin and metronidazole for *H. pylori* first-line treatment. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71:2740-53.

Seyyed Majidi MR, Pirayyatlou PS, Rajabikashani M, Firoozabadi M, Majidi SS, Vafaeimanesh J. Comparison of *Helicobacter pylori* eradication regimens in patients with end stage renal disease. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2018;11(1):15-19.

Ehsani Ardakani MJ, Aghajanian M, Nasiri AA, Mohaghegh-Shalmani H, Zojaji H, Maleki I. Comparison of half-dose and full-dose triple therapy regimens for *Helicobacter pylori* eradication in patients with end-stage renal disease. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2014; 7:151- 5.

Sugimoto M, Hideo Y, Andoh A. Nutrition status and *Helicobacter pylori* infection in patients receiving hemodialysis. *World J Gastroenterol.* 2018; 24(15): 1591-1600.

Vaira D, Perna F. How useful is the rapid urease test for evaluating the success of *Helicobacter pylori* eradication therapy? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007; 4:600-1.

Al Mueilo SH. Gastroduodenal lesions and *Helicobacter pylori* infection in hemodialysis patients. *Saudi Med J.* 2004; 25:1010-4.

Milito G, Taccone-Gallucci M, Brancaleone C, Nardi F, Filingeri V, Cesca D, et al. Assessment of the upper gastrointestinal tract in hemodialysis patients awaiting renal transplantation. *Am J Gastroenterol.* 1983; 78:328-31.

Ardalan MR, Etemadi J, Somi MH, Ghafari A, Ghojzadeh M. Upper gastrointestinal bleeding during the first month after renal transplantation in the mycophenolate mofetil era. *Transplant Proc.* 2009; 41:2845-7.

Dianne B, McKay EL, Milford NE, Tolkoff R. Management of the patient with renal failure. 6ed. Philadelphia: Saunders. 2000.

Bunchorntavakul C, Atsawarungrangkit A. Prevalence of Asymptomatic Gastroduodenal Lesions and *Helicobacter pylori* Infection in Kidney Transplant Candidates. J Med Assoc Thai. 2014; 97 (11): S62-S68.

Sugimoto M, Yamaska Y. Review of *Helicobacter pylori* Infection and Chronic Renal Failure. Ther Apher Dial. 2011; 15(1): 1–9.

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes em avaliação pré-transplante.

Variáveis	Frequência Absoluta (n=83)	Frequência Relativa (%)
Sexo		
Masculino	43	51,8
Feminino	40	48,2
Raça/cor		
Branca	39	46,9
Negra	30	36,1
Pardo	8	9,6
Amarela	6	7,2
Doenças de base		
HAS	36	43,3
DM	22	26,5
HAS e DM	17	20,4
Glomerulonefrite	5	6,0
Outras etiologias	3	3,6
Modalidade HD	82	98,7
Tabagismo atual	26	31,3

Fonte: o próprio autor.

Legenda: HAS= Hipertensão Arterial Sistêmica; DM= Diabetes Mellitus; HD= Hemodiálise.

Tabela 2 – Achados da endoscopia inicial (n=83) com pesquisa de *Helicobacter pylori* em pacientes assintomáticos e sintomáticos.

Achado endoscópicos (n; %)	SINTOMÁTICO		ASSINTOMÁTICO	
	<i>H. pylori</i> (+)	<i>H. pylori</i> (-)	<i>H. pylori</i> (+)	<i>H. pylori</i> (-)
Esofagite Erosiva (n=15; 18%)	10	5	2	6
Esofagite não erosiva (n=6; 7,2%)	5	1	3	2
Hérnia Hiatal (n=7; 8,4%)	4	3	0	4
UG ativa (n=1; 1,2%)	1	0	0	0
Gastrite Erosiva (n=2; 2,4%)	1	1	0	3
Gastrite Enan (n=4; 4,8%)	3	1	0	3
Pangastrite Enan (n=43; 51,8%)	29	14	18	8
Duodenite Erosiva (n=12; 27,9%)	6	6	4	4
Duodenite Enan (n=20; 24%)	14	6	6	4
Esôfago de Barret (n=1; 1,2%)	1	0	1	0
UDuo ativa (n=1; 1,2%)	1	0	0	0
UDuo em cicatrização (n=1; 1,2%)	1	0	0	0
UDuo cicatrizada (n=0; 1,2%)	0	0	2	0

Fonte: o próprio autor.

Legenda: *H. pylori* (+)= *Helicobacter pylori* positivo; *H. pylori* (-)=*Helicobacter pylori* negativo, UG= Úlcera Gástrica; Enan= Enantematosa; UDuo= Úlcera Duodenal.

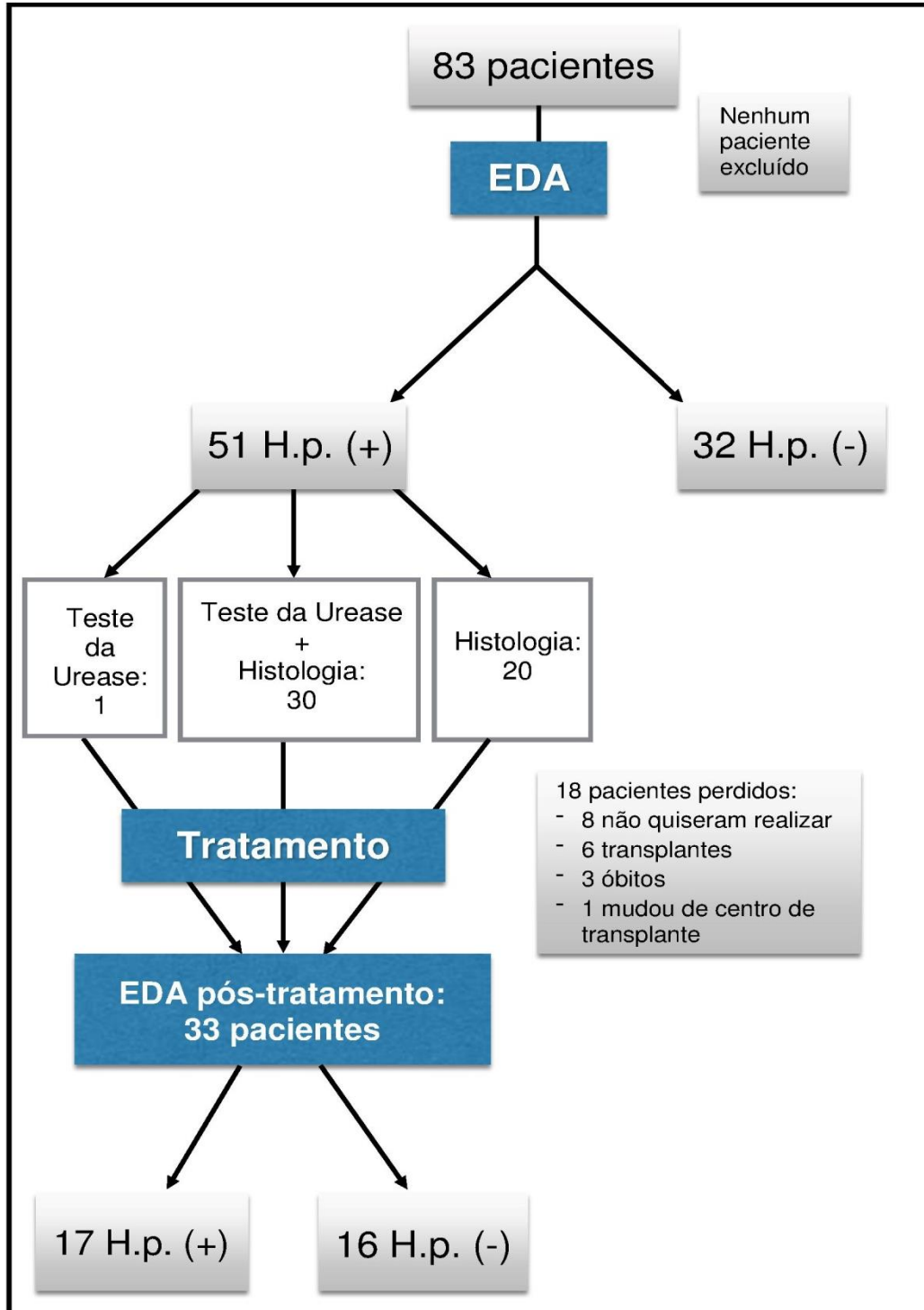
Tabela 3 – Sintomatologia gastrointestinal e achados endoscópicos dos pacientes em avaliação pré-transplante

	Dor Epigástrica n(%)	Pirose n(%)	Regurgitação n(%)	Plenitude n(%)	Saciedade n(%)	Eructação n(%)	Distensão abdominal n(%)
Esofagite Erosiva (n=15)	5 (31)	8(50)	2(12)	5(31)	3(19)	5(31)	3(19)
Esofagite não erosiva (n=6)	1 (17)	4(67)	0	0	0	0	1(17)
Hérnia Hiatal (n=7)	3 (43)	2(28)	3(43)	3(43)	3(43)	0	3(43)
UG ativa (n=1)	0	1(100)	0	1(100)	0	0	0
Gastrite Erosiva (n=2)	0	0	0	2(100)	0	2(100)	0
Gastrite Enan (n=4)	1(25)	2(50)	2(50)	2(50)	0	1(25)	0
Pangastrite Erosiva (n=1)	0	1(100)	0	0	0	0	0
Pangastrite Enan (n=43)	12(28)	23(43)	12(28)	11(25)	9(21)	9(21)	9(21)
Duodenite Erosiva (n=12)	3(25)	4(33)	6(50)	4(33)	4(33)	3(25)	2(17)
Duodenite Enan (n=20)	8(40)	11(55)	4(20)	6(30)	4(20)	3(15)	6(30)
Esôfago de Barret (n=1)	0	0	1(100)	1(100)	1(100)	0	0
UDuo ativa (n=1)	0	1(100)	0	0	0	0	0
UDuo em cicatriz (n=1)	0	0	0	1(100)	1(100)	0	1(100)

Fonte: o próprio autor

Legenda: UG= Úlcera Gástrica; Enan= Enantematosa; UDuo= Úlcera Duodenal; UDuo em cicatriz= Úlcera Duodenal em cicatrização.

Figura 1 – Fluxograma dos pacientes que realizaram a avaliação pré-transplante com endoscopia digestiva alta e o resultado da erradicação do *H. pylori*.



Fonte: o próprio autor

Legenda: EDA= Endoscopia Digestiva Alta; H.p.(+)= Helicobacter pylori positivo; H.p.(-) = Helicobacter pylori negativo.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A EDA com biópsia gástrica deve ser indicada como forma protocolar e não pela presença da sintomatologia para todos os pacientes renais crônicos dialíticos em avaliação pré-transplante, pois pacientes assintomáticos se beneficiam da sua realização. Da mesma maneira, todos os pacientes que tiverem infecção por *H. pylori* devem ser tratados com esquema antimicrobiano com o objetivo de erradicação da bactéria, pois as chances de desenvolver doenças gástricas graves no pós-transplante devido a imunossupressão é bastante elevada.

Devido a baixa taxa de erradicação verificada com esquema atualmente utilizado pelo serviço para o tratamento de *H. pylori*, necessita-se de estudos de esquemas com posologias diferentes ou antimicrobianos diferentes para obtenção de melhora nesta taxa. Se este esquema for utilizado, parece razoável a realização de EDA pós-tratamento para avaliar a necessidade de retratamento. Estudos a longo prazo são necessários para definir a periodicidade de rastreamento para câncer gástrico em transplantados renais portadores e não de infecção crônica pelo *H. pylori*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS UTILIZADAS NOS ITENS 1 E 3

Savas N. *Helicobacter pylori* prevalence and its association with endoscopic findings in renal transplant candidates. *Academic Gastroenteroloji dergisi*. 2014; 13(3):79-82.

Garza-González E, Perez-Perez GI, Maldonado-Garza HJ, Bosques Pa-dilha FJ. A review of *Helicobacter pylori* diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(6):1438-49.

Jalalzadeh M, Saber HR, Vafaeimanesh J, Mirzamohammadi F, Falaknazi K. Association of *Helicobacter pylori* infection and serum albumin in patients on hemodialysis. *IJKD*. 2010; 4:312-6.

Mitchell HM. The epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1999; 241:11-30.

Kamboj AK, Cotter TG, Oxentenko AS. *Helicobacter pylori*: the past, present and future in management. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92(4): 599-604.

Kurters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006; 19(3):449-90.

Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, Peters M, Collins MD, Sly L, et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., Respectively. *Int J Syst Evol Microbiol*. 1989; 39(4) 397-405.

Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1998; 352:878.

Annibale B, Marignani M, Monarca B, Antonelli G, Marcheggiano A, Martino G, et al. Reversal of iron deficiency anemia after *Helicobacter pylori* eradication in patients with asymptomatic gastritis. *Ann Intern Med*. 1999; 131:668-72.

Salih BA. *Helicobacter pylori* infection in developing countries: The burden for how long? Saudi J Gastroenterol. 2009; 15(3):201-7.

Tonkic A, Tonkic M, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter. 2012; 17(1):1-8.

Webb PM, Knight T, Greaves S, Wilson A, Newell DG, Elder J, et al. Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life. BMJ. 1994; 308: 750-3.

McGee DJ, Mobley LT. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Current Opinion Gastroenterology. 2000; 16: 24-31.

Weeks DL, Eskandari, Scott DR, George Sachs. A H⁺- gated urea channel: the link between *Helicobacter pylori* urease and gastric colonization. Science. 2000; 287: 482-85.

Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis. IARC. 2004; 301-10.

Genta RM, Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *H. pylori* density and distribution. Gastroin test Endosc. 1994; 40: 342-45.

Lan HC, Chen TS, Li AF, Chang FY, Lin HC. Additional corpus biopsy enhances the detection of *Helicobacter pylori* infection in a background of gastritis with atrophy. BMC Gastroenterol. 2012; 12:182.

Agbamu DA. Staining for *Helicobacter pylori*: an E-mail survey. Hum Pathol. 1997; 28:635.

Madan E, Kemp J, Westblom TU, Subik M, Sexton S, Cook JI. Evaluation of staining methods for identifying *Campylobacter pylori*. Am J Clin Pathol. 1988; 90:450.

Ashton-Key M, Diss TC, Isaacson PG. Detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy and resection specimens. *J Clin Pathol*. 1996; 49:107.

Hirschl AM, Makristathis A. Methods to detect *Helicobacter pylori*: from culture to molecular biology. *Helicobacter*. 2007; 12 (2): 6-11

Perez-Perez GI. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. Culture, including transport. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000; 29: 879-884.

Ndip RN, MacKay WG, Farthing MJ, Weaver LT. Culturing *Helicobacter pylori* from clinical specimens: review of microbiologic methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 36: 616-622

Rimbara E, Sasatsu M, Graham DY. PCR detection of *Helicobacter pylori* in clinical samples. *Methods Mol Biol*. 2013; 943: 279-287.

Calvet X, Sánchez-Delgado J, Montserrat A, Lario S, Ramirez-Lazaro MJ, Quesada M, et al. Accuracy of diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: a reappraisal. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1385-91.

Vaira D, Perna F. How useful is the rapid urease test for evaluating the success of *Helicobacter pylori* eradication therapy? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007; 4:600-1.

Nardone G, Rocco A, Fiorillo M, Del Pezzo M, Autiero G, Cuomo R, et al. Gastrodenal lesions and *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients with and without chronic renal failure. *Helicobacter*. 2005. 10(1), 53–58.

Mégraud F, Bessède E, Lehours P. Current methods used for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter pylori - A Worldwide Perspective*. 2014; 234-58.

Moon SW, Kim TH, Ju JH, AHN YJ, Jan HJ, Shim SG, et al. Initiated Rapid Urease Test is superior than separate test in detecting helicobacter pylori at the gastric Antrum and body specimen. *Cain Endosc.* 2012; 45: 392-96.

Harris P, Perez-Perez G, Zylberberg A, Rollán A, Serrano C, Riera F, et al. Relevance of adjusted cut-off values in commercial serological immunoassays for *Helicobacter pylori* infection in children. *Dig Dis Sci.* 2005; 50: 2103-2109

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El- Omar E, Graham, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut.* 2007; 56: 772-781

Khedmat H, Ahmadzad-Asl M, Amini M, Lessan-Pezeshki M, Einollahi B, Pourfarziani V, et al. Gastro-duodenal lesions and *Helicobacter pylori* infection in uremic patients and renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2007; 39:1003-7.

Sugimoto M, Sakai K, Kita M, Imanishi J, Yamaoka Y. Prevalence of *Helicobacter pylori* infections in long-term hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2009; 75: 96-103.

Jalalzadeh M, Ghadiani MH, Mousavinasab. Association between *Helicobacter pylori* and body mass index, before and after eradication of infection in hemodialysis patients. *J Nephrology.* 2012; 1(3): 170-76.

Wee A, Kang JY, Ho MS, Choong HL, Wu AY, Sutherland IH. Gastrointestinal mucosa in uraemia: endoscopic and histological correlation and prevalence of helicobacter- like organisms. *Gut.* 1990; 31: 1093–1096.

Homse JP, Pinheiro JP, Ferrari ML, Soares MT, Maioli ME, Delfino VD. Upper gastrointestinal alterations in kidney transplant candidates. *J Bras Nefrol.* 2018; 1-6.

Correa P, Piazuolo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis.* 2012;13:2-9.

Correa P, Piazuolo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol .* 2010;105:493-8.

Kao CH, Hsu YH, Wang SJ. Delayed gastric emptying and *Helicobacter infection* in patients with chronic renal failure. *Eur J Nucl Med*. 1995; 22:1282.

Davenport A, Shallcross TM, Crabtree JE, Davison AM, Will EJ, Heatley RV. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with end-stage renal failure and renal transplant recipients. *Nephron*. 1991; 59:597.

Cocchiara G, Romano M, Buscemi G, Maione S, Maniac S, Romano G. Advantage of Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* before kidney transplantation in uremic patients. *Transplantation Proceedings*. 2007; 39, 3041–43.

Fujiwara T, Hamazaki K, Ikeda Y, Murashima T, Matsumoto T, Akura Y, et al. *Helicobacter pylori* infection in renal transplant recipients. *Transproceed*. 2000; 32: 1976-78.

Schouler L, Dumas F, Couzigou P, Janvier G, Winnock S, Saric J. Omeprazole-cyclosporin interaction. *Am J Gastroenterol*. 1991; 86:1097.

Zylbert-Katz E: Multiple drug interactions with cyclosporine in a heart transplant patient. *Ann Pharmacother*. 1995; 29:127.

Sarkio S, Rautelin H, Halme L. The course of *Helicobacter pylori* infection in kidney transplantation patients. *Scand J Gastroenterol*. 2003; 38:20.

Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics. 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014; 64: 9-29.

de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 2012; 13:607-615.

Machado AM, Figueiredo C, Touati E, Máximo V, Sousa S, Michel V, et al. *Helicobacter pylori* infection induces genetic instability of nuclear and mitochondrial DNA in gastric cells. *Clin Cancer Res*. 2009;15:2995–3002.

Choi J, Kook Mc, Kim Y, Cho SJ, Kim CG, et al. Helicobacter Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2018 . 22;378(12):1085-95.

Paryani S, Hope RT, Burke JS, Sneed P, Dawley D, Cox RS, et al. Extra lymphatic involvement in diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1983; 1: 82.

Loehr WJ, Mujahed Z, Zahn FD, Gray GF, Thorbjarnarson B. Primary lymphomas of the gastrointestinal tract: A review of 100 cases. *Ann Surg*. 1969; 170: 232.

Ehrlich AN, Stadler G, Geller W, Sherlock P. Gastrointestinal manifestations of malignant lymphomas. *Gastroenterology*. 1968; 54: 1115.

Hu Q , Zhang Y, Zhang X, Kai F. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and *Helicobacter pylori* infection: a review of current diagnosis and management. *Biomarker Research* . 2016; 4:15.

Nagi AH, Ayyub M, Al Menawy LA. Primary non-Hodgkin's lymphomas of gastrointestinal tract- A clinico-pathological study. *Biomedical*. 2006; 22: 84-87.

Helderman JH, Goral S. Gastrointestinal complications of transplant immunosuppression. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 277-287.

Chey WD, Wong BC. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(8):1808-25.

Ghostaslou R, Leylabadlo HE, Asl YM. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a recent literature review. *World J Methodol*. 2015; 5(3):164-174.

Tsay FW, Wu DC, Kao SS, Tsai TJ, Lai KH, Cheng JS, et al. Reverse sequential therapy achieves a similar eradication rate as standard sequential therapy for

Helicobacter pylori eradication: a randomized controlled trial. *Helicobacter*. 2015; 20(1):71-77.

Fallone CA, Chiba N, van Zanten Sv, Fischbach L, Gilbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology*. 2016; 151:51.

Krishnan A, Sigamani R, Venkataraman J. Gastrointestinal evaluation in chronic kidney diseases. *J Nephrol Therapeutic*. 2011; 1:1-3.

Sibinović SR, Nagorno A, Raičević R, Brzački V, Stojanović M. Endoscopic findings in the proximal part of the tract with chronic renal failure undergoing chronic dialysis program. *Med Biol*. 2006; 13:84-9.

Steger AC, Timoney ASA, Griffen S, Salem RR, Williams G. The influence of immunosuppression on peptic ulceration following renal transplantation and the role of endoscopy. *Nephrol Dial Transplant*. 1990; 5: 289–292.

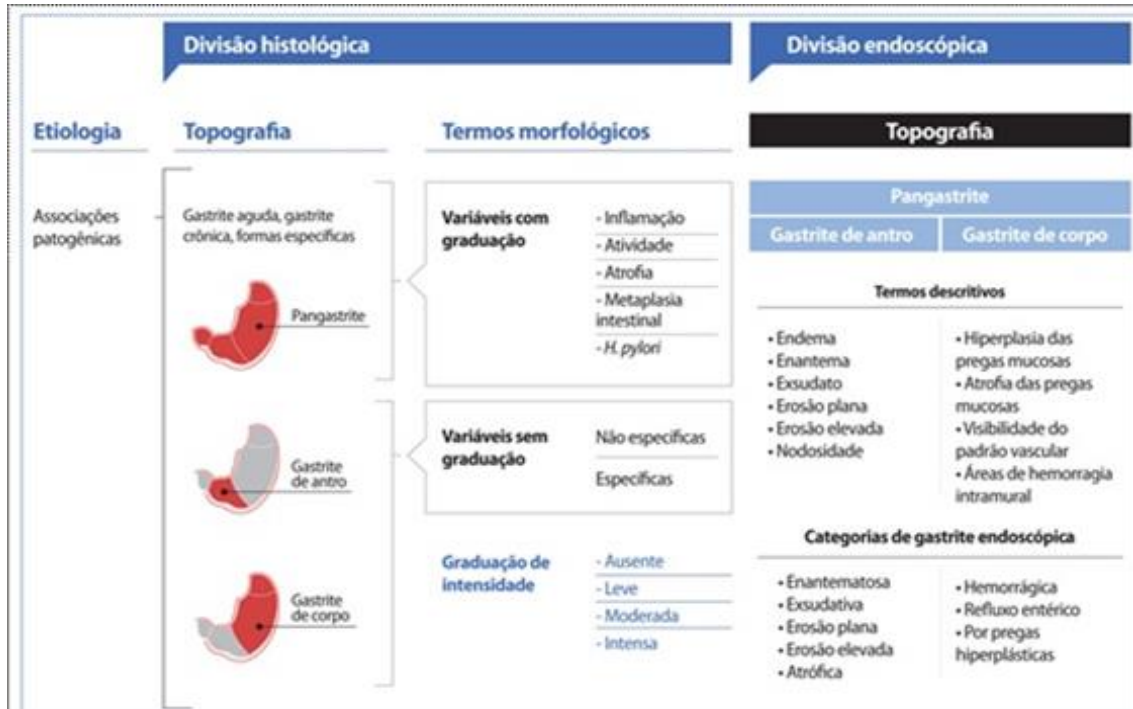
63. Bunchorntavakul C, Atsawarungrangkit A. Prevalence of Asymptomatic Gastroduodenal Lesions and *Helicobacter pylori* Infection in Kidney Transplant Candidates. *J Med Assoc Thai*. 2014; 97 (11): S62-S68.

Sugimoto M, Hideo Y, Andoh A. Nutrition status and *Helicobacter pylori* infection in patients receiving hemodialysis. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(15): 1591-1600.

ANEXOS

Anexo 1

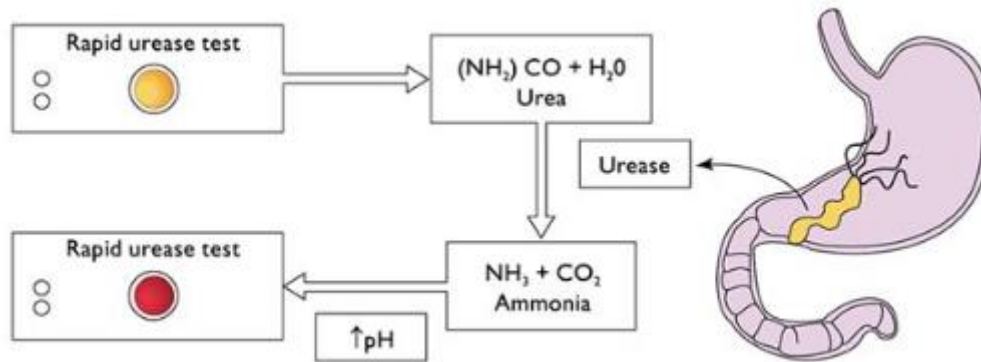
Sistema de Classificação de Sidney.



Fonte: <https://www.igastroped.com.br/gastrites/> acesso 19/06/2018 às 8h.

Anexo 2

Teste da Urease.



Fonte: <https://microbeonline.com/urease-test-principle-procedure-interpretation-and-urease-positive-organisms/>
acesso 24/11/2018 às 8h.

Legenda: $(\text{NH}_2)_2\text{CO} + \text{H}_2\text{O} = \text{Ureia} + \text{Água}$; $\text{NH}_3 + \text{CO}_2 = \text{Amônia} + \text{Dióxido de Carbono}$.

Anexo 3

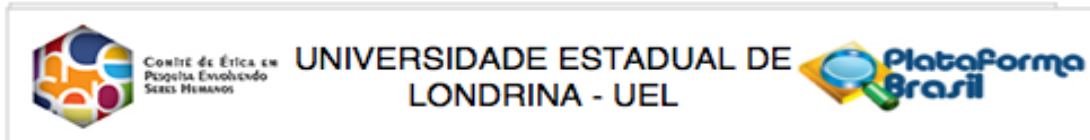
Resultados do Teste da Urease.



Fonte: <https://microbeonline.com/urease-test-principle-procedure-interpretation-and-urease-positive-organsims/>
acesso 24/11/2018 às 8h.

Legenda: Teste negativo contendo líquido laranja; Teste positivo contendo líquido rosa.

Anexo 4



Continuação do Parecer: 1.565.003 **PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PT_1565_003_01_01_02_03_04_05_06_07_08_09_10_11_12_13_14_15_16_17_18_19_20_21_22_23_24_25_26_27_28_29_30_31_32_33_34_35_36_37_38_39_40_41_42_43_44_45_46_47_48_49_50_51_52_53_54_55_56_57_58_59_60_61_62_63_64_65_66_67_68_69_70_71_72_73_74_75_76_77_78_79_80_81_82_83_84_85_86_87_88_89_90_91_92_93_94_95_96_97_98_99_100_101_102_103_104_105_106_107_108_109_110_111_112_113_114_115_116_117_118_119_120_121_122_123_124_125_126_127_128_129_130_131_132_133_134_135_136_137_138_139_140_141_142_143_144_145_146_147_148_149_150_151_152_153_154_155_156_157_158_159_160_161_162_163_164_165_166_167_168_169_170_171_172_173_174_175_176_177_178_179_180_181_182_183_184_185_186_187_188_189_190_191_192_193_194_195_196_197_198_199_200_201_202_203_204_205_206_207_208_209_210_211_212_213_214_215_216_217_218_219_220_221_222_223_224_225_226_227_228_229_230_231_232_233_234_235_236_237_238_239_240_241_242_243_244_245_246_247_248_249_250_251_252_253_254_255_256_257_258_259_260_261_262_263_264_265_266_267_268_269_270_271_272_273_274_275_276_277_278_279_280_281_282_283_284_285_286_287_288_289_290_291_292_293_294_295_296_297_298_299_300_301_302_303_304_305_306_307_308_309_310_311_312_313_314_315_316_317_318_319_320_321_322_323_324_325_326_327_328_329_330_331_332_333_334_335_336_337_338_339_340_341_342_343_344_345_346_347_348_349_350_351_352_353_354_355_356_357_358_359_360_361_362_363_364_365_366_367_368_369_370_371_372_373_374_375_376_377_378_379_380_381_382_383_384_385_386_387_388_389_390_391_392_393_394_395_396_397_398_399_400_401_402_403_404_405_406_407_408_409_410_411_412_413_414_415_416_417_418_419_420_421_422_423_424_425_426_427_428_429_430_431_432_433_434_435_436_437_438_439_440_441_442_443_444_445_446_447_448_449_450_451_452_453_454_455_456_457_458_459_460_461_462_463_464_465_466_467_468_469_470_471_472_473_474_475_476_477_478_479_480_481_482_483_484_485_486_487_488_489_490_491_492_493_494_495_496_497_498_499_500_501_502_503_504_505_506_507_508_509_510_511_512_513_514_515_516_517_518_519_520_521_522_523_524_525_526_527_528_529_530_531_532_533_534_535_536_537_538_539_540_541_542_543_544_545_546_547_548_549_550_551_552_553_554_555_556_557_558_559_560_561_562_563_564_565_566_567_568_569_570_571_572_573_574_575_576_577_578_579_580_581_582_583_584_585_586_587_588_589_590_591_592_593_594_595_596_597_598_599_600_601_602_603_604_605_606_607_608_609_610_611_612_613_614_615_616_617_618_619_620_621_622_623_624_625_626_627_628_629_630_631_632_633_634_635_636_637_638_639_640_641_642_643_644_645_646_647_648_649_650_651_652_653_654_655_656_657_658_659_660_661_662_663_664_665_666_667_668_669_670_671_672_673_674_675_676_677_678_679_680_681_682_683_684_685_686_687_688_689_690_691_692_693_694_695_696_697_698_699_700_701_702_703_704_705_706_707_708_709_710_711_712_713_714_715_716_717_718_719_720_721_722_723_724_725_726_727_728_729_730_731_732_733_734_735_736_737_738_739_740_741_742_743_744_745_746_747_748_749_750_751_752_753_754_755_756_757_758_759_760_761_762_763_764_765_766_767_768_769_770_771_772_773_774_775_776_777_778_779_780_781_782_783_784_785_786_787_788_789_790_791_792_793_794_795_796_797_798_799_800_801_802_803_804_805_806_807_808_809_810_811_812_813_814_815_816_817_818_819_820_821_822_823_824_825_826_827_828_829_830_831_832_833_834_835_836_837_838_839_840_841_842_843_844_845_846_847_848_849_850_851_852_853_854_855_856_857_858_859_860_861_862_863_864_865_866_867_868_869_870_871_872_873_874_875_876_877_878_879_880_881_882_883_884_885_886_887_888_889_890_891_892_893_894_895_896_897_898_899_900_901_902_903_904_905_906_907_908_909_910_911_912_913_914_915_916_917_918_919_920_921_922_923_924_925_926_927_928_929_930_931_932_933_934_935_936_937_938_939_940_941_942_943_944_945_946_947_948_949_950_951_952_953_954_955_956_957_958_959_960_961_962_963_964_965_966_967_968_969_970_971_972_973_974_975_976_977_978_979_980_981_982_983_984_985_986_987_988_989_990_991_992_993_994_995_996_997_998_999_1000	20/05/2016 10:12:04	Mariana Espiga Maioli	Aceito
TCLE - Termo de Assentimento / Área Temática: Versão 2	TCLE.docx	08/04/2016 00:26:15	Mariana Espiga Maioli	Aceito
CAE nº 1916.3.0004	planilha_orcamentaria.odt	07/04/2016 23:05:01	Mariana Espiga Maioli	Aceito
Instituição Proponente	declaracao_de_instituicao_infraestrutura	07/04/2016 23:05:01	Mariana Espiga Maioli	Aceito
Patrocinador Principal	financiamento Próprio	07/04/2016 22:58:38	Mariana Espiga Maioli	Aceito
Infraestrutura	Folha_de_rosto.pdf	27/03/2016 19:32:20	Mariana Espiga Maioli	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto_Detalhado_Brochura_Investigador	27/03/2016 19:31:40	Mariana Espiga Maioli	Aceito
Investigador	termo_confidencialidade_e_sigilo.pdf	27/03/2016 19:29:54	Mariana Espiga Maioli	Aceito
Declaração de Responsabilidade do Projeto	declaracao_de_instituicoes.pdf	27/03/2016 19:29:33	Mariana Espiga Maioli	Aceito
Declaração de Instituição e do Pesquisador	DECLARAÇÃO ANTIMICROBIANO SOBRE SUA ERRADICAÇÃO EM RENAIS CRÔNICAS	27/03/2016 19:29:33	Mariana Espiga Maioli	Aceito
Declaração de Responsabilidade dos Pesquisadores	DECLARAÇÃO ANTIMICROBIANO SOBRE SUA ERRADICAÇÃO EM RENAIS CRÔNICOS	27/03/2016 19:29:33	Mariana Espiga Maioli	Aceito

vinculada ao Programa de Mestrado em Ciências da Saúde, sob orientação do Dr. Vinícius Daher Alvares

Situação do Parecer:

Aprovado

Estimativas indicam que cerca de metade da população mundial está infectado pelo *Helicobacter pylori* (H. pylori). Os sintomas da doença renal crônica (DRC) avançada frequentemente apresentam sintomas gastrointestinais altos como como dispepsia, pirose, náuseas e dor epigástrica que podem ser decorrentes da uremia per se, da doença de base (da DRC) ou de afecções anatômicas do trato gastrointestinal superior. A infecção crônica pelo H. pylori pode ter um impacto importante no estado nutricional do paciente e levar à anorexia, inflamação e má-nutrição nos pacientes dialíticos. O tratamento da infecção por H. pylori tem sido recomendado nos candidatos a transplante pela associação desta infecção com doenças gastrointestinais, como úlceras pépticas, pólipos hiperplásicos gástricos, adenomas gástricos, cânceres gástricos e linfoma MALT, as quais podem tornar-se mais importantes pelo uso da imunossupressão e aumentarem

Assinado por:
Alexandrina Aparecida Maciel Cardelli
(Coordenador)

Endereço: LABESC - Sala 14
Bairro: Campus Universitário
UF: PR Município: LONDRINA CEP: 86.057-970
Telefone: (43)3371-5455 E-mail: cep268@uel.br

Endereço: LABESC - Sala 14
Bairro: Campus Universitário
UF: PR Município: LONDRINA CEP: 86.057-970
Telefone: (43)3371-5455 E-mail: cep268@uel.br

Anexo 5

Author Guidelines

Latest update: June 2018

From 2015 on Transplant International is being published in an online only format: We strongly encourage authors to take advantage of the electronic publishing format by enhancing clarity and readability of their manuscripts through the use of colour in figures and tables, and through the inclusion of videos or other electronic material.

See also under 'Supporting Information' below.

Editorial policies and procedures

Authorship

Ethics

Transplant Peer Review Network

Clinical Trials

Copyright Transfer Agreement

OnlineOpen

Submission of papers

Electronic File Formats

Manuscript preparation

Manuscript types

Manuscript Format and Layout

Title Page

Abstract

Abbreviations

Text

Statistical Guidelines

References

Tables

Figures

Page charges

Accepted Papers

Proofs

Offprints

Early View

Authors Services

Editorial policies and procedures

Transplant International is the official journal of the European Society for Organ Transplantation (ESOT), the European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA) and the German Transplantation Society (Deutsche Transplantationsgesellschaft, DTG). It provides a forum for the publication of clinical and experimental research on the biology, physiology, and immunology of tissue and organ transplantation. The journal is published online in yearly volumes, twelve times a year.

Transplant International will not consider manuscripts that have been published previously or that are under consideration for publication elsewhere.

Preprint Servers

Transplant International will consider for review articles previously available as preprints on non-commercial servers such as ArXiv, bioRxiv, psyArXiv, SocArXiv, engrXiv, etc. Authors may also post the submitted version of their manuscript to non-commercial servers at any time. Authors are requested to update any pre-publication versions with a link to the final published article.

Encourages Data Sharing

Transplant International encourages authors to share the data and other artefacts supporting the results in the paper by archiving it in an appropriate public repository. Authors should include a data accessibility statement, including a link to the repository they have used, in order that this statement can be published alongside their paper.

Manuscripts will be peer-reviewed. At the discretion of the Editors, the submitted manuscript may be rejected immediately after review through the Editors, without external review. Manuscripts not complying with international ethical standards (see below) will not be considered for publication and will be returned to the authors without scientific peer review. Manuscripts will be assigned to the Editors and Associate Editors such that potential conflicts of interest are avoided. The review process for manuscripts authored by the Editors or Associate Editors is made automatically inaccessible to these authors in order to safeguard the anonymity and independence of the review process.

Authors wishing to appeal an Editorial decision may do so by listing specific and objective reasons in an email to the Editorial Office (transpl-int@meduniwien.ac.at). All appeals will be discussed at the next possible Editorial meeting, though it must be pointed out that, due to the careful and conscientious peer-review process, Editorial decisions are well supported and rarely amended.

All queries and concerns regarding publication ethics issues will be dealt with personally at the Editorial level; appropriate measures will be taken in cases of publication misconduct.

Authorship

All persons listed as authors must have contributed substantially to the design, performance, analysis, or reporting of the work and are required to indicate their specific contribution. The specific requirements for authorship have been defined by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE; www.icmje.org).

Examples of authors contributions are: 'designed research/study', 'performed research/study', 'contributed important reagents', 'collected data', 'analyzed data', 'wrote paper' etc. This information must be included in the title page of the manuscript. The corresponding author is responsible for obtaining permission from all co-authors for the submission of any version of the manuscript and for any changes in authorship.

Ethics

Manuscripts must contain a statement to the effect that all human studies have been reviewed by the appropriate ethics committee and have therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in an appropriate version of the 2000 Declaration of Helsinki as well as the Declaration of Istanbul 2008. It should also be stated clearly in the text that all persons gave their informed consent prior to their inclusion in the study. Details that might disclose the identity of the subjects under the study should be omitted.

Reports of animal experiments must state that the 'Principles of Laboratory animal care' NIH publication Vol 25, No. 28 revised 1996; (<http://grants.nih.gov/grants/guide/noticefiles/not96-208.html>) were followed, as well as specific national laws (e.g. the current version of the German Law on the Protection of Animals) where applicable.

Transplant Peer Review Network

Transplant International participates in the Wiley Transplant Peer Review Network (Tx PRN), a consortium formed to simplify the publication process for authors and reduce the time and effort involved in the peer review of transplantation research. The goals of the Tx PRN are to support efficient and thorough peer review, to ease the burden on peer reviewers, and to improve the publication process for authors. At the Editors' discretion, high quality papers that are not accepted by one journal in the Network can be recommended for referral to another participating journal. To expedite a rapid review, the paper (and associated reviews) are automatically transferred to the referred journal on the authors' behalf. Learn more about how the Tx PRN is making the publication of transplant research faster, easier, and better here.

Clinical Trials

Transplant International will only consider publishing trials that have been registered in a public trials registry. The name of the registry and the registration number should be stated at the end of the abstract of the manuscript. Trials must register at or before patients are enrolled. This policy applies to any clinical trial starting enrolment of subjects after January 1, 2006. Trials that began enrolment before January 1, 2006 are required to register by April 1, 2006. We define clinical trials according to ICMJE, as any research project that prospectively assigns human subjects to intervention or comparison groups to study the cause and effect relationship between a medical intervention and a health outcome. Studies designed for other purposes, such as to study pharmacokinetics or major toxicity (e.g., phase I trials), would be exempt.

Registration must be done at a registry that meets the following minimum criteria:

- Accessible to the public at no charge.
- Searchable by standard electronic (internet-based) methods.
- Open to all prospective registrants free of charge or at minimal cost.
- Validates registered information.
- Identifies trials with a unique number. Included information on: the investigator(s), research question or hypothesis, methodology, intervention and comparisons, eligibility criteria, primary and secondary outcomes measured, date of registration, anticipated or actual start date, anticipated or actual date of last follow-up, target number of subjects, status (anticipated, ongoing or closed), and funding source(s).

Registries that currently meet these criteria include:

- The registry sponsored by the U.S. National Library of Medicine (www.clinicaltrials.gov).
- The International Standard Randomised Controlled Trail Number Registry (<http://www.isrctn.com/>).
- The Cochrane Renal Group registry (www.cochrane-renal.org).
- The National (U.K.) Research Register (<https://sites.google.com/a/york.ac.uk/yhectrialsregisters/home/clinicaltrials>)
- European Clinical Trials Database (<https://eudract.ema.europa.eu/>)

The Editor-in-Chief reserves the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned requirements. The author will be held responsible for false statements or for failure to fulfil the above mentioned requirements.

Copyright

If your paper is accepted, the author identified as the formal corresponding author for the paper will receive an email prompting them to login into Author Services; where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be able to complete the license agreement on behalf of all authors on the paper.

For authors signing the copyright transfer agreement

If the OnlineOpen option is not selected the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the Copyright FAQs below: http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp

For authors choosing OnlineOpen

If the OnlineOpen option is selected the corresponding author will have a choice of the following Creative Commons License Open Access Agreements (OAA): Creative Commons Attribution Non-Commercial License OAA Creative Commons Attribution Non-Commercial -NoDerivs License OAA To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp and visit <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>. If you select the OnlineOpen option and your research is funded by

The Wellcome Trust and members of the Research Councils UK (RCUK) you will be given the opportunity to publish your article under a CC-BY license supporting you in complying with Wellcome Trust and Research Councils UK requirements. For more information on this policy and the Journal's compliant self-archiving policy please visit: <http://www.wiley.com/go/funderstatement>. For RCUK and Wellcome Trust authors click on the link below to preview the terms and conditions of this license: Creative Commons Attribution License OAA To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp and visit <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

Submission of papers

Only electronic submissions will be considered. Please submit your paper online ScholarOne Manuscripts <Http://mc.manuscriptcentral.com/tri>. The Editorial Office will acknowledge receipt of all manuscripts. If the manuscript submission is incomplete or does not conform to the Author Guidelines, it will be unsubmitted. The corresponding author will then be asked to complete and re-submit the manuscript.

Please note that *Transplant International* requires the submitting author (only) to provide an ORCID iD when submitting a manuscript in ScholarOne. For more information on ORCID, please click [here](#).

Electronic File Formats

Manuscript text must be saved in Word (.doc) Wordperfect (.wpd) or Rich text Format (.rtf) as our publisher requires this formatting in the event of acceptance. Figures may be submitted in any of the following formats: Word (.doc) Wordperfect (.wpd) or Rich text Format (.rtf) Jpeg (.jpg) GIF (.gif) TIFF (.tiff) Powerpoint (.ppt) and Bitmap (.bmp). NOTE: Figures submitted in Portable Document Format (.pdf) must be distilled using the 'Print Optimised' option.

Manuscript preparation

Authors should prepare manuscripts in accordance with: 'Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals' (www.ICMJE.org). Authors are responsible for linguistic and grammatical editing of manuscripts before submission to the Journal. Manuscripts improperly prepared or edited may be returned to the authors without review by the Editors.

If you feel that your paper could benefit from English language polishing, we recommend that you have it professionally edited by a service such as [Wiley English Language Editing Services](#). Please note that while this service will greatly improve the readability of your paper, it does not guarantee acceptance of your paper by the journal.

Terminology: Use of words such as 'cadaveric' and 'harvesting' when describing deceased donors is not accepted. Please refer to the following list when referring to such donors:

PLEASE USE:	INSTEAD OF:
-------------	-------------

recover or recovery of organs	harvest
deceased donor	cadaver, cadaveric
mechanical, ventilated or organ-perfusion support	life support
donation after cardiac death	non-heart-beating donation

Manuscript types

Review Articles

Word Limit: 4000 words including abstract but excluding references, tables and figures.

Abstract: 200 words maximum

References: No limit

Review articles are solicited by the Editors-in-Chief from experts with an internationally recognized track record on the topic of the review. Proposals for unsolicited reviews may be submitted; however, in this case authors should only send an outline of the proposed paper for initial consideration. Editors will consider the proposal and decide whether submission of the full article is encouraged. Both solicited and unsolicited Review Articles will undergo peer review prior to acceptance. The approach of review articles should be critical but balanced. It is the responsibility of authors to obtain permission from the copyright holder of any figure they wish to have republished and they are required to provide a confirmation thereof.

Meta-Analyses

Word Limit: 4000 words including abstract but excluding references, tables and figures

Abstract: 200 words maximum

References: No limit

Authors of reports of meta-analyses of randomized trials should submit the PRISMA flow diagram and checklist. Authors of meta-analyses of observational studies should submit the proposed MOOSE checklist.

Original Articles

Word Limit: 4000 words including abstract but excluding references, tables and figures.

Abstract: 200 words maximum

References: No limit for full length reports of current research in either experimental or clinical transplantation.

Authors of randomized controlled trials follow the CONSORT statement, while authors of observational studies should follow the STROBE statement.

Guidelines and Consensus Reports

Authors of guidelines or consensus reports follow the AGREE II and IOM standards.

Case Reports

Transplant International does no longer publish case reports.

Letters to the Editor/Correspondence

Word Limit: 500 words excluding references, tables and figures

No abstract, no headings or subheadings

References: Up to 10

Limit of one table or one figure

All Letters to the Editors must be formatted as letters addressing the editors ("Dear Editors,") and thus cannot include abstract, headings or subheadings. Observations on critical topics in transplantation or comments on articles published in *Transplant International*.

Invited Commentary

Editors may invite commentaries on original articles published in the same issue

Word Limit: 1000 words excluding references, tables and figures

No abstract required for this manuscript type

References: Up to 15 Comments with critical assessment of papers recently accepted or published in *Transplant International*

Manuscript Format and Layout

Title Page

Please choose one of the following study types:

1. Clinical trials (phase 1, 2, 3, 4)
2. randomized studies
3. cohort studies (single, national and multi centre)
4. prospective studies (short and long term)
5. retrospective studies 6. pilot studies
7. experimental studies (animal species at least)

Must contain the following:

Title. Must not exceed 30 words; the study must be named in the title

Full names of all authors: Authors need to fulfill the specific requirements for authorship as defined by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Department and Institution where work was performed clearly noting the affiliations of the individual authors.

Authorship: Please list a description of each author's contribution or role, e.g. 'designed research/study', 'performed research/study', 'contributed important reagents', 'collected data', 'analyzed data', 'wrote the paper' etc.

Funding sources: All funding sources supporting the work submitted should be properly acknowledged and stated in the title page.

Corresponding author contact information: Name, address, telephone, FAX, and E-mail address of the author to whom correspondence regarding the manuscript should be directed.

Running Title: A shortened version of the title that is 70 characters or less to be used in the page header upon publication.

Keywords: A maximum of 6 keywords.

Abbreviations: When using abbreviations, write the full name of the abbreviated item followed by the abbreviation in parenthesis at the point of first mention of the abbreviation in within the body of the manuscript: e.g. 'according to the policies of the United Network for Organ Sharing (UNOS).'

Conflict of interest statement: All authors must disclose any conflicts of interest that might bias their work. If none exists, this must also be stated explicitly.

Abstract

Not more than 200 words without the subheading, stating the main problem, methods, results, and conclusions. For clinical trials, the name of the registry and the registration number should be stated at the end of the abstract in parentheses, for example: (ClinicalTrials.gov number: NCT00365846).

Abbreviations

When using abbreviations, write the full name of the abbreviated item followed by the abbreviation in parenthesis at the point of first mention of the abbreviation in within the body of the manuscript: e.g. 'according to the policies of the United Network for Organ Sharing (UNOS).'

Text

Arranged in the following order: Introduction, Patients and Methods (or Materials and Methods), Results, Discussion, Acknowledgements. It is essential that the positions of figures and tables are identical in the margins of the text.

Statistical Guidelines

1. Make a concise but complete description of all statistical methods that were actually used - with your description of statistical analysis and your data, a colleague should arrive at the same results as you do.
2. Generally, two-sided testing should be used and two-sided p-values should be reported.
3. Time-to-event variables such as death or graft loss should be analysed with appropriate methods (e.g., Kaplan-Meier, Cox regression, competing risk methods).
4. Make a clear distinction between causes (e.g., baseline characteristics) and effects (e.g., outcome variables). Do not compare baseline characteristics between groups based on later events (e.g., dead or alive, graft loss or functioning graft). Instead, group by your most important baseline variable, or do not group your data at all when describing baseline characteristics.
5. Use interpretable statistics and interpret them correctly. For example, use relevant differences for odds ratios and hazard ratios, and report them properly (e.g., HR=1.23 per 10 years rather than HR=1.02 for age; HR=1.30 for males vs. females rather than HR=1.30 for gender).
6. Confidence intervals should be reported for all statistics such as hazard ratios, proportions, group differences, etc., in particular if they are not statistically significant.
7. Report precise p-values, e.g., $p=0.45$, $p=0.045$, $p=0.0045$, $p<0.0001$, not just $p=NS$ or $p>0.05$.
8. Do not overload your tables with irrelevant decimal places. Use only 2-3 significant decimal places (e.g., 12.3, 1.23, 0.123, 0.0123, 0.0012) throughout.
9. Observational studies usually have more pitfalls than randomized trials and often require multivariable modelling to control confounding. Consult an experienced biostatistician for analysis of observational data.
10. Clearly state the limitations of your study and analysis (e.g., insufficient confounder control, selection bias, information bias, insufficient power).

References

Referencing should be listed in order of appearance (straight Vancouver style). Feasible reference managers are offered by many leading scientific publications such, as J Intern Med.

1. All references must be designed within the text by full-sized numbers in ascending order within square brackets.
2. The reference list should contain the references in the order in which they are cited in the text.
3. Only published works (as well as manuscripts already accepted for publication) which are referred to in the text should be listed in the reference list. The reference list must not contain any unpublished observations, personal communications, etc. Kindly cite such sources solely within the text (in parentheses), not in the reference list.
4. Do not list more than six authors per reference. Should there be seven or more, please include only the first three followed by “et al.”.
5. Please style your references according to the following examples (please note sequence, punctuation, and spacing):
 Journal articles: name(s) and initials of author(s), full title, journal name as abbreviated in Index Medicus, year of publication; volume, page number. e.g.: Bock HP, Sombolos V, Lucas PA, et al. Complications of gastric surgery in transplanted Patients. *J Transplant Surg* 1987; 38: 213.
 - Monographs: name(s) and initials if author(s), title, edition, publisher, place of publication, year of publication, page number. e.g.: Kay PJ. Graft versus host disease, 2nd edn. Springer, Berlin, 1978; 11.
 - Contribution within edited works: name(s) and initials of author(s), title of the contribution, “In:”, name(s) and initials of editor(s), title of the book, publisher, place of publication, year of publication, page number. e.g.: Feldman SP. The role of leucocytes in rejection. In: Dragon S, Curius P, Velasques RC, eds. *The process of rejection*. The Hague, Nijhof, 1996: 38.

Tables

Each table should be numbered consecutively with Arabic numerals and should be cited in the text. A descriptive heading which is self-explanatory should be included. Footnotes to tables should be indicated by lower-case superscript letters and should be kept to a minimum.

Figures

The use of color is strongly encouraged to enhance clarity and readability of the displayed data. All figures should be cited in the text in numerical order. If photographs of patients are used, either the subject should not be identifiable or the picture must be accompanied by written permission to use the figure. Figure legends must be typed on a separate page at the end of the manuscript. Details must be large enough to retain their clarity after reduction in size. After reduction, illustrations

should preferably fill single-column width (81 mm) although in exceptional cases 2/3 page width (120 mm) or full-page width (168 mm) will be accepted.

Transplant International encourage supporting information if the information contained is essential but does not fit into the format/length of the manuscript. See format guidelines at [Wiley Author Services](#).

Professional Figure Redesign

Transplant International offers Professional Figure Redesign to authors of review articles at no charge. This option is also offered to other Transplant International authors for a fee. For further details, please contact Claudia Bentley (claudiabentley@mac.com).

Electronic Artwork

When submitting artwork electronically, please read the information on the Wiley website at http://media.wiley.com/assets/7323/92/electronic_artwork_guidelines.pdf. Vector graphics (e.g. line artwork) should be saved in Encapsulated Postscript Format (EPS), and bitmap files (e.g. photographs) in Tagged Image File Format (TIFF). Line art must be scanned at a minimum of 800 dpi, photographs at a minimum of 300 dpi.

Page Charges

Any article exceeding 7 pages (in the final published version) will be charged. Excess pages, over and above 7 pages, must be paid for at a rate of EUR 100 per page. The page charges quoted in EUR will be converted into the equivalent US Dollar or GBP rate depending on the billing area of the author. A page contains about 5,200 letters on average, space between words included (but not tables and figures). The page charges apply to Original Articles only. Review articles are not charged.

Accepted Articles

Proofs

The corresponding author will receive an e-mail alert containing a link to a website. A working e-mail address must therefore be provided for the corresponding author. The proof can be downloaded as a PDF (Portable document format) file from this site. Acrobat Reader will be required in order to read this file. This software can be downloaded (free of charge) from the following web site: <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>. This will enable the file to be opened, read on screen and printed out in order for any corrections to be added. Further instructions will be sent with the proof. Excessive changes made by the author in the proofs, excluding typesetting errors, will be charged separately.

Offprints

Authors can download an electronic PDF offprint of their article upon publication through Wiley's Author Services. Additional paper offprints may be ordered online at <http://offprint.cosprinters.com/blackwell>.

Early View

Transplant International is covered by Wiley's Early View service. Early View articles are complete full-text articles published online in advance of their publication in an online issue. Articles are therefore available as soon as they are ready, rather than having to wait for the next scheduled issue. Early View articles are complete and final. They have been fully reviewed, revised and edited for publication, and the authors' final corrections have been incorporated. Because they are in final form, no changes can be made after online publication. The nature of Early View articles means that they do not yet have volume, issue or page numbers, so Early View articles cannot be cited in the traditional way. They are therefore given a Digital Object Identifier (DOI), which allows the article to be cited and tracked before it is allocated to an issue.

Author Services

Author Services enables authors to track their article - once it has been accepted - through the production process to publication online. Authors can check the status of their articles online and choose to receive automated e-mails at key stages of production. The author will receive an e-mail with a unique link that enables them to register and have their article automatically added to the system. Please ensure that a complete e-mail address is provided when submitting the manuscript.

Visit <http://authorservices.wiley.com/bauthor> for more details on online production tracking and for a wealth of resources including FAQs and tips on article preparation, submission and more.

Retraction

Retracted articles will be clearly identified as "retracted" in all electronic sources. Such articles may not be resubmitted even in a revised form.

Note to NIH grantees

Pursuant to NIH mandate, Wiley will post the accepted version of contributions authored by NIH grant-holders to PubMed Central upon acceptance. This accepted version will be made publicly available 12 months after publication. For further information, see <http://www.wiley.com/WileyCDA/Section/id-321171.html>. Author Material Archive Policy Please note that unless specifically requested, Wiley will dispose of all hardcopy or electronic material submitted two months after publication. If you require the return of any material submitted, please inform the editorial office or production editor as soon as possible if you have not already done so.

Disclaimer

The Publisher and Editors cannot be held responsible for errors or any consequences arising from the use of information contained in this journal; the views and opinions expressed do not necessarily reflect those of the Publisher and Editors, neither does the publication of advertisements constitute any endorsement by the Publisher and Editors of the products advertised.