

Priscila Weber¹

Juliano Boufleur Farinha¹

Cleiton da Gama Garcia¹

Roberto Flavio Gularte Martins¹

Christiane da Silva dos Santos²

Leandro Farias Rodrigues¹

¹Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, Brasil.

²Gerência de Ensino e Pesquisa, Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, Brasil.

✉ Priscila Weber

Av. Ferreira Viana, 2759/512B, Areal, Pelotas, Rio Grande do Sul
CEP: 96085-000

📧 priscila.weber@ebserh.gov.br

RESUMO

Introdução: A colonoscopia é considerada o exame padrão ouro para diagnóstico do câncer de intestino. Porém o sucesso do exame depende do preparo colônico eficaz. **Objetivo:** Avaliar a eficácia do picossulfato de sódio (PS) comparativamente ao manitol (MN) no preparo intestinal precedente ao exame de colonoscopia. **Material e Métodos:** Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados controlados (ECRs). A busca por evidências na literatura científica foi conduzida nas bases de dados PubMed, Embase, *Cochrane Library* e Biblioteca Virtual da Saúde por meio da combinação dos seguintes indexadores e operadores booleanos: "colonoscopy" AND "picosulfate sodium" AND "mannitol". O risco de viés foi avaliado pela ferramenta RoB 2.0. **Resultados:** O efeito do PS sobre a limpeza colônica foi similar ou até mesmo inferior àquele demonstrado pelo MN. Entretanto, observou-se maior tolerabilidade e palatabilidade e menor frequência de efeitos colaterais associados ao PS em comparação ao MN. Ressalta-se a carência de rigor metodológico dos estudos incluídos, visto que 33% destes foram classificados com "alto risco" de viés, enquanto 66,7% apresentaram "alguma preocupação". **Conclusão:** Em comparação ao MN, o uso de PS não promove uma maior qualidade de limpeza colônica, embora esteja relacionado à menor ocorrência de efeitos colaterais, maior tolerabilidade e palatabilidade. Assim, sugere-se que a inclusão do PS seja considerada apenas em pacientes com intolerância importante ou surgimento de efeitos adversos que inviabilizem o preparo com MN.

Palavras-chave: Colonoscopia; Picossulfato de Sódio; Manitol.

ABSTRACT

Introduction: Colonoscopy is considered the gold standard test for diagnosing bowel cancer. The success of the exam, however, depends on effective colonic preparation. **Objective:** To evaluate the effectiveness of Sodium Picosulfate (PS) compared to Mannitol (MN) in intestinal preparation before colonoscopy examination. **Material and Methods:** Systematic review of randomized controlled clinical trials (RCTs). The search for evidence in the scientific literature was conducted in the PubMed, Embase, Cochrane Library and Virtual Health Library databases by combining the following indexers and Boolean operators: "colonoscopy" AND "picosulfate sodium" AND "Mannitol". The risk of bias was assessed using the RoB 2.0 tool. **Results:** The effect of PS on colonic cleansing was similar or even lower than that demonstrated by MN. However, greater tolerability and palatability and a lower frequency of side effects associated with PS were observed compared to MN. The lack of methodological rigor of the included studies is highlighted, as 33% of these were classified as "high risk" of bias, while 66.7% presented "some concern". **Conclusion:** Compared to MN, the use of PS does not promote a higher quality of colon cleansing, although it is related to the lower occurrence of side effects, greater tolerability and palatability. Therefore, it is suggested that the inclusion of PS must be considered only in patients with significant intolerance or the emergence of adverse effects that make preparation with MN unfeasible.

Key-words: Colonoscopy; Sodium Picosulfate; Mannitol.

Submetido: 12/01/2024

Aceito: 23/04/2024



INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), globalmente, o câncer de intestino é o terceiro câncer mais comumente diagnosticado em homens e o segundo em mulheres.¹ Ele representa a quarta principal causa de mortes relacionadas ao câncer em todo o mundo, com expectativa de 2,2 milhões de novos casos e 1,1 milhão de mortes até 2030.²

No Brasil, o câncer de intestino é o segundo tipo mais incidente, ficando atrás apenas do câncer de próstata em homens e do câncer de mama em mulheres. O número estimado de novos casos para cada ano do triênio de 2023 a 2025 é de 45.630 casos, correspondendo a um risco estimado de 21,10 casos por 100 mil habitantes e a cerca de 10% do total de tumores diagnosticados no país.³ Um estudo brasileiro publicado recentemente,⁴ projetou a mortalidade por câncer no Brasil para o quinquênio 2026-2030, comparando com o período base de 2011 a 2015. Na análise, realizada para vários tipos de tumores, destaca-se o câncer de intestino, que apresentou o maior aumento projetado em todas as regiões brasileiras, para ambos os sexos. Comparando-se os dois períodos, a diferença de mortes prematuras projetadas é de cerca de 27 mil, sendo 14 mil a mais entre homens e 13 mil entre as mulheres. Ressalta-se que esses dados correspondem a um aumento de 10% na probabilidade de óbito prematuro pela patologia entre pessoas de 30 a 69 anos até 2030.⁴

O câncer de intestino se desenvolve predominantemente a partir de lesões benignas, sendo prevenível à medida que lesões pré-malignas possam ser diagnosticadas e tratadas precocemente.⁵ Nesse sentido, a colonoscopia é considerada o padrão-ouro para abordagem diagnóstica e terapêutica. No entanto, depende de um preparo intestinal adequado, sendo este um fator crítico relacionado à segurança, precisão diagnóstica, qualidade e rapidez do exame.⁶⁻⁸ Sabe-se também que o aumento do risco de eventos adversos e a redução das taxas de intubação cecal e detecção de adenomas estão associados ao preparo intestinal inadequado.⁹

No Brasil, não existe um consenso sobre o preparo ideal, porém é notável que a grande maioria das instituições de prestígio na área da saúde adota o manitol (MN) como parte fundamental do protocolo de preparo para colonoscopias, sendo considerado com o melhor custo-benefício e com eficácia e segurança adequadas.¹⁰⁻¹³ Por outro lado, existe um consenso na América do Norte e Europa sobre a não utilização do MN devido a possível associação com o risco de explosão colônica e de distúrbios hidroeletrólíticos graves. Nesse cenário, dentre outros agentes laxativos, o picossulfato de sódio (PS) tem se mostrado uma opção interessante devido a segurança e aceitação pelo paciente, considerando que, comparativamente ao MN, tal droga

promete ser mais palatável e tolerável, pois envolve a ingestão de uma quantidade significativamente menor de líquido durante o preparo.¹⁴

A relevância do tema oportuniza a busca por agentes hipoteticamente mais adequados à realização do preparo intestinal que antecede a colonoscopia. O campo da avaliação de tecnologias em saúde (ATS) visa subsidiar tais decisões com a melhor evidência científica disponível, facilitando o maior benefício à população, com otimização da utilização de recursos.

A realização do presente trabalho foi motivada pela necessidade de apoiar a tomada de decisão em relação ao preparo intestinal para procedimentos diagnósticos e endoscópicos terapêuticos (colonoscopia). Assim, por meio de uma revisão sistemática da literatura, o objetivo deste estudo consistiu em investigar a eficácia do PS em comparação ao MN na limpeza colônica para o exame de colonoscopia.

MATERIAL E MÉTODOS

Questão clínica

Em adultos submetidos ao exame de colonoscopia, o picossulfato de sódio tem efeito superior ao manitol em relação à limpeza colônica?

Estratégia PICO

A estratégia PICO foi constituída da seguinte forma:

- população: pacientes adultos expostos a limpeza colônica para realização de colonoscopia;
- intervenção: picossulfato de sódio;
- comparador: manitol
- outcomes* (desfechos):
 - desfecho primário: limpeza colônica;
 - desfecho secundário: efeitos colaterais, tolerabilidade e palatabilidade.

Estratégia de busca

As buscas por referências bibliográficas sobre o tema de pesquisa foram realizadas nas bases de dados eletrônicas PubMed, Embase, *Cochrane Library* e Biblioteca Virtual da Saúde (BVS). Para definição dos termos de busca, além dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH), foi realizada uma busca exploratória para identificação de palavras-chave relevantes em artigos da área.

Foi utilizada como estratégia de busca a combinação dos seguintes indexadores e operadores booleanos: "*colonoscopy*" AND "*picosulfate sodium*" AND "*mannitol*". A busca foi realizada no dia 5 de novembro de 2023, sendo atualizada até 21 de abril de 2024, sem novas publicações disponíveis. O Quadro 1 contempla as estratégias de busca detalhadas para as diferentes

Quadro 1: Estratégias de busca por base de dados.

	Descritores
PubMed e Cochrane	"Colonoscopy"[Mesh] OR (Colonoscopies) OR (Colonoscopic Surgical Procedures) OR (Colonoscopic Surgical Procedure) OR (Procedure, Colonoscopic Surgical) OR (Procedures, Colonoscopic Surgical) OR (Surgical Procedure, Colonoscopic) OR (Surgery, Colonoscopic) OR (Surgical Procedures, Colonoscopic) OR (Colonoscopic Surgery) OR (Colonoscopic Surgeries) OR (Surgeries, Colonoscopic)
	AND
	"picosulfate sodium" [Supplementary Concept] OR (sodium picosulfate) OR (picoprep) OR (Picolax) OR (Picosulfol) OR (Laxoberal)
	AND
	"Mannitol"[Mesh] OR (Osmitol) OR (Osmofundin) OR ((L)-Mannitol)
Embase	'colonoscopy'/exp OR 'colonscopy' OR 'coloscopy' OR 'fiber colonoscopy' OR 'colonoscopy'
	AND
	'picosulfate sodium'/exp OR 'dulcosan' OR 'guttalax' OR 'laxoberal' OR 'laxoberon' OR 'picolax' OR 'picosulphate sodium' OR 'sodium picosulfate' OR 'sodium picosulphate' OR 'sodium picosulphate and magnesium citrate' OR 'picosulfate sodium'
	AND
	'mannitol'/exp OR 'acrosmosol' OR 'ardeaosmosol ma' OR 'aridol' OR 'bronchitol' OR 'd mannitol' OR 'd-mannitol' OR 'dextro mannitol' OR 'isotol' OR 'manit' OR 'manitol' OR 'manitol pisa' OR 'mannisol' OR 'mannit' OR 'mannite' OR 'mannitol 10%' OR 'mannitol 10% with dextrose 5% in distilled water' OR 'mannitol 15%' OR 'mannitol 15% with dextrose 5% in sodium chloride 0.45%' OR 'mannitol 20%' OR 'mannitol 25%' OR 'mannitol 5%' OR 'mannitol 5% with dextrose 5% in sodium chloride 0.12%' OR 'mannitol hydrochloride' OR 'mannitolum' OR 'osmitrol' OR 'osmitrol 10% in water' OR 'osmitrol 15% in water' OR 'osmitrol 20% in water' OR 'osmitrol 5% in water' OR 'osmofundin' OR 'osmofundina' OR 'osmohale' OR 'osmosal' OR 'osmosteril' OR 'pearlitol' OR 'resectisol' OR 'mannitol'
BVS	mh:"Colonoscopia" OR (Colonoscopia) OR (Colonoscopy) OR (Colonoscopia) OR (Coloscopia) OR (Procedimentos Cirúrgicos Colonoscópicos) OR mh:E01.370.372.250.250.200\$ OR mh:E01.370.388.250.250.250.160\$ OR mh:E04.210.240.250.160\$ OR mh:E04.502.250.250.250.160\$
	AND
	mh:"picosulfate sodium" OR (sodium picosulfate) OR (picoprep) OR (Picolax) OR (Picosulfol) OR (Laxoberal)
	AND
	mh:"Manitol" OR (Manitol) OR (Mannitol) OR mh:D02.033.800.609\$ OR mh:D09.853.609\$

bases de dados.

Critérios de elegibilidade

O critério de inclusão para esta revisão sistemática restringiu-se a ensaios clínicos, randomizados ou não, cujo objetivo foi investigar o efeito do PS comparado ao MN na limpeza colônica para o exame de colonoscopia. Não foram feitas restrições quanto ao ano de publicação e idioma.

Foram considerados como critérios de exclusão: estudos que não consideraram o MN como um dos comparadores; estudos cujo objetivo envolvia avaliar o efeito do PS e MN na constipação intestinal e não na limpeza colônica como preparação para exame

de colonoscopia. Por outro lado, dada a escassez de estudos que investigaram a comparação isolada desses medicamentos, foram admitidos estudos que incluíram um terceiro grupo comparador com outras drogas, desde que estes indicassem pelo menos um grupo destinado a receber o PS e outro a receber MN.

Seleção dos estudos

As referências recuperadas a partir da busca avançada da literatura nas bases pesquisadas foram exportadas para o programa *EndNote X9 (Thompson Reuters Corp.)*. Após a eliminação das duplicatas, dois pesquisadores realizaram a etapa da leitura de títulos e resumos, sendo então eliminadas aquelas que não

apresentavam relação com o tema proposto. Em caso de desacordo em relação a inclusão ou não de um artigo, os pesquisadores fizeram a análise em conjunto do mesmo até um consenso. Se necessário, poderiam contar com a imparcialidade de um terceiro revisor.

Extração dos dados

Dos estudos incluídos nesta revisão, os seguintes dados foram extraídos de forma independente: autoria; ano e país de publicação; delineamento do estudo; amostra; preparo utilizado para realização da colonoscopia; desfechos analisados; e, se fosse o caso, alguma particularidade relevante do trabalho.

Avaliação do risco de viés

Para a avaliação do risco de viés, foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias 2* (RoB 2.0) da *Cochrane* por meio de cinco domínios:¹⁵ processo de randomização (D1); desvios das intervenções pretendidas (D2); dados incompletos do desfecho (D3); mensuração do desfecho (D4); e seleção do resultado relatado (D5). A ferramenta avalia o risco de viés por desfecho, sendo considerados para análise nesta revisão a qualidade da limpeza colônica como desfecho primário e os efeitos colaterais, tolerabilidade e palatabilidade como desfechos secundários.

RESULTADOS

Foram recuperadas 42 referências, das quais, após a exclusão das duplicatas, restaram 22 para a etapa da leitura de títulos e resumos. Para a leitura na íntegra, foram selecionados oito títulos.¹⁶⁻²³ Nesta etapa, dois estudos foram excluídos,^{22,23} pois uma referência não havia avaliado comparativamente PS e MN e a outra consistia no mesmo estudo previamente publicado e já selecionado, porém com título e ano de publicação diferentes. Considerando que não foram encontradas referências adicionais sobre o tema a partir da leitura dos artigos selecionados, seis artigos compuseram essa revisão sistemática da literatura. O fluxo da estratégia de busca e seleção dos artigos podem ser visualizados na Figura 1.

Todos os estudos incluídos nesta revisão sistemática foram realizados no Brasil e publicados entre os anos de 2002 e 2022, tendo apresentado como delineamento a classificação de ensaio clínico randomizado. Dentre estes, dois apresentaram duplo cegamento, ou seja, tanto pacientes quanto os médicos responsáveis pelo exame permaneceram alheios ao processo de randomização.^{16,18} Considerando todos os estudos incluídos, a qualidade do preparo colônico comparada apenas entre PS e MN foi investigada em 546 indivíduos, e destes, 235 receberam PS e 311 MN. Em relação à amostra, cinco trabalhos foram conduzidos com

pacientes ambulatoriais,¹⁶⁻²⁰ enquanto em um estudo, os participantes encontravam-se hospitalizados.²¹

No geral, a média de idade dos indivíduos incluídos variou entre 50 e 60 anos, sendo a maior parte destes do sexo feminino. Outra particularidade importante entre os estudos diz respeito ao preparo do exame. Em quatro dos seis trabalhos selecionados, os pacientes receberam outro preparo além da droga para a qual haviam sido randomizados. Em três estudos, os indivíduos de todas as condições experimentais receberam bisacodil como preparo adjunto ao exame,^{16,18,20} e em outro, os três grupos analisados receberam adicionalmente 10 mg de PS.¹⁹

Quanto à metodologia de preparo, os artigos apresentaram especificidades, especialmente em relação ao volume de diluição da droga, ao volume de ingesta necessário após a administração do preparo, bem como ao tipo de líquido ingerido pelos participantes. A diluição dos preparos foi realizada preferencialmente em água, no entanto, em relação especificamente ao MN, a metade dos estudos admitiu sua diluição em suco de laranja e/ou limão.^{18,20,21} Além disso, em dois trabalhos, além do PS e MN, outras drogas foram utilizadas: fosfato monobásico e dibásico de sódio (NaP),¹⁹ macrogol,¹⁷ lactilol e lactulose.¹⁶ Nesta revisão, foi enfatizada apenas a comparação entre PS e MN.

Com exceção de um estudo,²¹ os demais declararam ausência de qualquer conflito de interesse em relação aos resultados dos desfechos.¹⁶⁻²⁰ No estudo em questão,²¹ houve financiamento por parte de um laboratório de medicamentos em relação ao fornecimento de PS a ser administrado aos indivíduos da amostra.

Em todos os estudos, o desfecho primário consistiu na qualidade da limpeza colônica para o exame de colonoscopia. Quanto aos desfechos secundários, os trabalhos variaram consideravelmente, tendo sido abordado mais comumente os efeitos colaterais associados ao tipo de preparo, tolerabilidade, palatabilidade, aceitação do paciente e presença de distúrbios hidroeletrólíticos. Uma síntese contendo as principais características e achados dos estudos incluídos encontra-se na Tabela 1.

A Figura 2 demonstra a análise do risco de viés realizada nos seis ensaios clínicos elegidos, por meio da ferramenta RoB 2.0. A avaliação foi realizada para o desfecho primário (limpeza colônica) em todos os estudos. Como os desfechos secundários variaram entre os estudos, os efeitos colaterais foram avaliados em cinco estudos,^{16,18-21} tolerabilidade em quatro e palatabilidade em dois.¹⁶⁻¹⁹ Na avaliação do resultado geral, nenhum estudo apresentou "baixo risco" de viés geral.

Em relação a análise do risco de viés considerando como desfecho a limpeza colônica, cinco estudos apresentaram "alguma preocupação" em relação ao risco de viés de seleção dos dados reportados (D5),¹⁶⁻²¹ por não possuírem um plano de análise pré-especificado. Além disso, em um destes estudos,¹⁹ também não

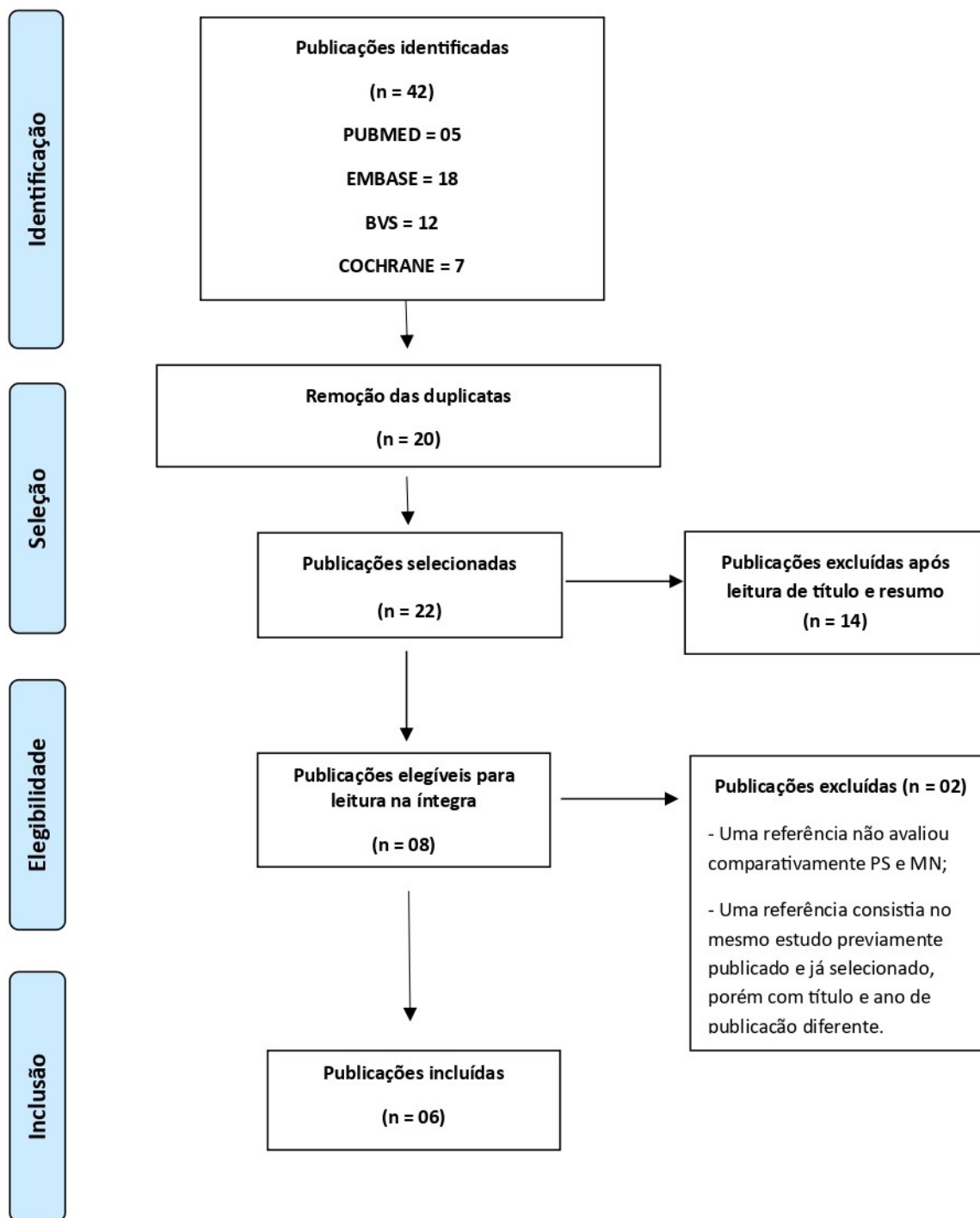


Figura 1: Estratégia de busca e seleção dos artigos.

constavam informações explícitas acerca do processo de randomização e sigilo de alocação dos participantes. Um dos estudos foi classificado com “alto risco” de viés geral devido a não aleatoriedade do processo de randomização (D1).²⁰ Neste caso, considera-se primordial que os avaliadores do desfecho fossem mascarados em relação a alocação e intervenção realizadas. Todos os estudos apresentaram mascaramento do profissional endoscopista,¹⁶⁻²¹ portanto, um baixo risco de viés foi

aferido para o domínio mensuração dos desfechos (D4).

Em relação aos desfechos secundários relacionados a tolerabilidade, palatabilidade e presença de efeito colateral, os quais foram todos reportados pelos pacientes, a maior parte dos estudos foi penalizada em “alto risco de viés” geral pela ausência de mascaramento do avaliador do desfecho (D4),^{17,19-21} que neste caso, era o próprio participante do estudo. Por outro lado, dois estudos não foram penalizados neste domínio por

Tabela 1: Síntese dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor/ano/país/ delineamento	Amostra	Preparo Comparador	Desfechos	Resultados Desfecho eficácia	Resultados Desfecho segurança	Observações
Miki Jr et al ¹⁹ 2002 Brasil Ensaio clínico randomizado Simples cego (endoscopista)	Pacientes ambulatoriais: - Manitol (MN) a 10% (n= 20) - Picossulfato de sódio (PS) (n= 20) - Fosfato monobásico e dibásico de sódio (NaP) (n= 20)	- MN: 4h antes, consumo de 1 L em 1h - PS: 8h e 16h antes, 2 sachês diluídos em 200 mL de água (PS 10 mg + óxido de Mg 3,5 g + ácido cítrico 12 g + dióxido de silício 0,2 g + bicarbonato de K 0,5 mg + sacarina sódica 60 mg + sabor laranja) - NaP: 3h antes, consumo de 130 mL da solução em 15 min.	- Qualidade da limpeza colônica (parâmetros de <i>Vanner</i>) - Efeitos colaterais -Tolerabilidade do preparo - Palatabilidade do preparo - Dosagens séricas de sódio, potássio, cálcio, fósforo e hematócrito	- Qualidade da limpeza colônica entre excelente e bom: MN 90% vs. PS 50%*	= Efeitos colaterais ↑ tolerabilidade no PS vs. MN* ↑ sabor referido no PS vs. MN ↑ hematócrito no MN e PS* ↓ sódio*, ↓ potássio e ↑ cálcio* no PS ↑ sódio*, ↑ potássio e ↓ cálcio no MN = fósforo	Foi analisado outro preparo além do PS e MN Ambos os grupos fizeram uso de 10 mg de PS no dia anterior como parte do preparo para o exame
Müller et al ²¹ 2007 Brasil Ensaio clínico randomizado Simples cego (endoscopista)	Pacientes hospitalizados - MN a 15% (n= 40) - PS (n= 40)	- MN: 8h antes, 750 mL de MN a 20% + 250 mL de suco de laranja em 1h - PS: 8, 16 e 24h antes, 3 sachês diluídos em 1 copo de água	- Qualidade da limpeza colônica (Escala de Chilton) - Efeitos colaterais - Duração exame - Percentual de interrupção do exame - Satisfação do paciente	= Qualidade da limpeza colônica - Exames interrompidos MN 15% vs. PS 5% - Duração do exame MN 38,44 min vs. PS 35,59 min	↑ distensão abdominal no MN vs. PS* - Náuseas MN 17,5% vs. PS 7,5% = Vômitos; dor abdominal e presença de espumas = Satisfação do paciente	
De Moura et al ²⁰ 2016 Brasil Ensaio clínico randomizado Simples cego (endoscopista)	Pacientes ambulatoriais - MN a 10% (n= 153) - PS (n= 84)	- MN: 500 mL de MN + 750 mL de suco laranja + dimeticona às 22h para exames de manhã e às 5h exames a tarde - PS: envelope diluído em 1 L de água às 22h e 4h para exames de manhã e 0h e 9h para exames de tarde	- Qualidade da limpeza colônica (Escala de Boston) - Efeitos colaterais - Desejo de repetir o mesmo preparo em outra ocasião	- Qualidade da limpeza colônica: MN 93% (nota 9) vs. PS 81% (nota 7)	- Efeitos colaterais (cólicas, náuseas, vômitos e "queimação"): MN 55% vs. PS 37%* - Dos 50 pacientes que já haviam uso de bisacodil (dois feito colonoscopia com MN, 33 acharam PS melhor e 3 acharam de tarde) antes do exame PS pior	Ambos os grupos fizeram

<p>Cortes et al¹⁶ 2018 Brasil Ensaio clínico randomizado Duplo cego (endoscopista e paciente)</p>	<p>Pacientes ambulatoriais: - PS (n= 31) - MN (n= 28) - Lactilol (n= 28) - Lactulose (n= 30)</p>	<p>- Lactulose e Lactilol: 200 mL do medicamento (cada 100 mL diluídos em 400 mL de água) - MN: 500 mL do medicamento (cada 250 mL diluídos em 250 mL de água) - PS: dois sachês, cada um diluído em 200 mL de água + sete copos de líquido transparente</p>	<p>- Qualidade da limpeza (Escala de Boston) - Efeitos colaterais - Taxa de intubação cecal - Palatabilidade e tolerabilidade do preparo - Taxa de detecção de pólipos - Desejo de repetir o mesmo preparo em outra ocasião - Distúrbios hidroeletrólíticos</p>	<p>= Qualidade da limpeza colônica = Taxas de detecção de adenoma e intubação cecal</p>	<p>- 45,3% apresentaram efeitos colaterais (náusea, fraqueza e dor de cabeça), sem diferença entre grupos = Tolerabilidade - 93,2% fariam o mesmo preparo, sem diferença entre grupos ↓ dos níveis séricos de Cloro no grupo PS ↑ níveis séricos de creatinina nos grupos MN, porém sem exceder valores de referência</p>	<p>Foram analisados outros preparos além do PS e MN Todos os grupos fizeram uso de bisacodil no dia anterior ao exame</p>
<p>Quaresma et al¹⁷ 2018 Brasil Ensaio clínico randomizado Simples cego (endoscopista)</p>	<p>Pacientes ambulatoriais: - MN a 10% (n= 20) - PS (n= 20) - Macrogol (n= 21)</p>	<p>- MN: solução de 1 L (500 mL de MN a 20% diluído em 500 mL de água) - Macrogol: 16 sachês diluídos em 2 L de água - PS (um sachê diluído em 150 mL de água e, em seguida, em 1,5 a 2 L de água)</p>	<p>- Qualidade da limpeza (Escala de Aronchick) - Se finalizado ou não o procedimento (íleo) - Duração do procedimento - Interferência do preparo nas atividades de vida diária - Palatabilidade e tolerabilidade do preparo - Desejo de repetir o mesmo preparo em outra ocasião</p>	<p>- Qualidade da limpeza colônica considerada excelente: MN 85% vs. PS 30%* - Finalização do procedimento (visualização do íleo terminal): MN 95% vs. PS 55%* = Duração do procedimento</p>	<p>- Grupo MN relatou maior interferência nas atividades diárias: MN 25% vs. PS 10%* = Palatabilidade - Tolerabilidade de volume: MN 40% vs. PS 80%* - Os pacientes repetiriam o mesmo preparo, sem diferença entre grupos</p>	<p>Foi analisado outro preparo além do PS e MN</p>
<p>Vissoci et al¹⁸ 2022 Brasil Ensaio clínico randomizado Duplo cego (endoscopista e paciente)</p>	<p>Pacientes ambulatoriais: - MN a 10% (n= 50) - PS (n= 40)</p>	<p>- MN: solução de 1,5 L (750 mL de manitol a 20% diluído em 750 mL de suco de laranja ou limão) - PS: dois sachês (um no dia anterior e outro no dia do exame) diluídos em 150 mL de água e, em seguida, 250 mL de líquido claro</p>	<p>- Qualidade da limpeza (Escala de Boston) - Efeitos colaterais - Tolerabilidade do preparo; - Distúrbios hidroeletrólíticos</p>	<p>= Qualidade da limpeza colônica</p>	<p>↑ frequência de vômitos no MN vs. PS* - Tolerabilidade de volume: MN 72,3% vs. PS 97,2%* - Os pacientes repetiriam o mesmo preparo, sem diferença entre grupos = Distúrbios hidroeletrólíticos</p>	<p>Ambos os grupos fizeram uso de bisacodil no dia anterior ao exame</p>

Diferença estatística entre os grupos: p<0,05.

Estudo	Intervenção	Comparação	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
Müller,2007	PS	MN	Limpeza colônica	+	+	+	+	!	!	+
de Moura,2016	PS	MN	Limpeza Colônica	-	+	+	+	!	-	!
Cortes, 2018	PS	MN	Limpeza Colônica	+	+	+	+	!	!	-
Quaresma,2018	PS	MN	Limpeza colônica	+	+	+	+	!	!	
Vissoci,2022	PS	MN	Limpeza colônica	+	+	+	+	!	!	D1 Processo de randomização
Miki,2002	PS	MN	Limpeza colônica	!	+	+	+	!	!	D2 Desvio das intervenções pretendidas
Müller,2007	PS	MN	Efeitos colaterais	+	+	+	-	!	-	D3 Ausência de dados do desfecho
de Moura,2016	PS	MN	Efeitos colaterais	-	+	+	-	!	-	D4 Mensuração do desfecho
Cortes,2018	PS	MN	Efeitos colaterais	+	+	+	+	!	!	D5 Seleção do resultado relatado
Vissoci,2022	PS	MN	Efeitos colaterais	+	+	+	+	!	!	
Miki,2002	PS	MN	Efeitos colaterais	!	+	+	-	!	-	
Cortes,2018	PS	MN	Tolerabilidade	+	+	+	+	!	!	
Quaresma,2018	PS	MN	Tolerabilidade	+	+	+	-	!	-	
Vissoci,2022	PS	MN	Tolerabilidade	+	+	+	+	!	!	
Miki,2002	PS	MN	Tolerabilidade	!	+	+	-	!	-	

Figura 2: Análise do risco de viés pela ferramenta RoB-2.

apresentarem duplo cegamento.^{16,18}

Para todos os desfechos analisados, nenhum estudo foi penalizado quanto a desvios das intervenções pretendidas (D2), bem como ausência de dados do desfecho (D3), sendo classificados como “baixo risco de viés” em ambos os domínios.

DISCUSSÃO

A projeção para 2030 acerca do aumento alarmante de novos casos de câncer colorretal entre homens e mulheres no Brasil, acrescida do alto índice de mortalidade e gastos em saúde pública relacionado à doença, justifica o empenho na busca por evidências científicas que possam respaldar a tomada de decisão pela melhor tecnologia que viabilize um exame de colonoscopia de excelência.⁴

Em um ensaio clínico randomizado realizado recentemente, os autores observaram, ao longo de 10 anos de acompanhamento, uma redução de 18% no risco de desenvolvimento de câncer colorretal em participantes que realizavam colonoscopia de rastreamento, comparados aos pares que não foram submetidos a qualquer triagem diagnóstica de imagem.²³ Nesse sentido, a qualidade do preparo intestinal é determinante no sucesso da colonoscopia.⁵⁻⁷

Dos seis estudos analisados na íntegra, dois verificaram uma melhor qualidade da limpeza colônica proporcionada pelo MN em comparação ao PS,^{17,19} enquanto quatro trabalhos não encontraram diferenças entre os grupos.¹⁶⁻²¹ Ressalta-se que durante o processo preparatório (dia anterior) do exame de colonoscopia, os voluntários de todas as condições experimentais de

três estudos utilizaram comprimidos de bisacodil,^{16,18,20} enquanto o laxante PS foi utilizado pelos voluntários dos três grupos de um trabalho.¹⁹ Miki Jr et al¹⁹ avaliaram pacientes submetidos à colonoscopia em regime ambulatorial e verificaram que a solução de MN a 10% (90% dos procedimentos classificados com preparo entre excelente e bom) proporcionou significativamente maior qualidade da limpeza colônica do que o PS (50%). Quaresma et al¹⁷ também analisaram pacientes ambulatoriais e verificaram que a qualidade da limpeza colônica foi significativamente superior no grupo MN (85% dos preparos classificados como excelente), quando comparado ao PS (30% com mesma classificação). Além disso, no grupo MN, foi possível realizar o exame completo a partir da visualização do íleo terminal (porção final do intestino delgado) em 95% dos pacientes. No grupo PS, pouco mais da metade dos exames foram finalizados (55%), encontrando-se diferença significativa entre os grupos. Nesse contexto, os autores comentam que, como o principal objetivo do preparo intestinal na colonoscopia é a qualidade da limpeza colônica, o MN a 10% deve ser a preparação de escolha.¹⁷

Sabe-se que a preparação inadequada do cólon no ambiente hospitalar pode aumentar o tempo de internação do paciente e atrasar o diagnóstico e, consequentemente, o início do tratamento. Nesse sentido, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre MN (65% dos exames com limpeza classificada como boa ou excelente) e PS (77,5% dos procedimentos com limpeza boa ou excelente) com relação à qualidade da limpeza colônica em pacientes hospitalizados.²¹ A frequência de exames interrompidos

ou suspensos (devido à vômito, presença de fezes sólidas ou pacientes severamente constipados) em indivíduos hospitalizados foi de 15% no grupo MN e de 5% no grupo PS (três vezes menor). Os autores listam duas principais causas para tais achados: volume de MN ingerido (e suco) em um curto espaço de tempo (1 L em uma hora), além do sabor extremamente doce que pode causar náuseas e vômitos; e a falta de persistência por parte dos pacientes para ingestão do líquido dentro do prazo indicado, especialmente idosos não acompanhados por familiares.²¹

Dos cinco estudos analisados que avaliaram a ocorrência de efeitos colaterais frente ao exame,^{16,18-21} três constataram uma maior frequência destes no grupo preparado com MN em comparação ao PS,^{18,20,21} enquanto duas investigações não encontraram diferenças significativas entre os grupos em questão.^{16,19}

Müller et al²¹ avaliaram pacientes hospitalizados e verificaram que o grupo MN apresentou significativamente maior distensão abdominal do que o PS. Mais especificamente, a ausência de distensão abdominal observada foi de 55% no grupo MN e de 82,5% no PS. Além disso, maiores pontuações de distensão abdominal foram encontradas em 30% dos voluntários do grupo MN, enquanto no PS foi de 0%.²¹ Embora não tenha atingido significância estatística, mas possivelmente clínica, o MN acarretou náuseas em 17,5% dos voluntários, enquanto o PS promoveu este sintoma em 7,5% dos avaliados. Também não foram observadas diferenças entre os grupos com relação à frequência de vômitos e dor abdominal.²¹

No trabalho de Moura et al²⁰, foram observados efeitos colaterais (cólicas, náuseas, vômitos e "queimação") significativamente mais frequentes nos pacientes que utilizaram MN (55%), quando comparados ao grupo PS (37%). O grupo PS também apresentou significativamente menos evacuações no período preparatório para o exame. Na mesma linha, Vissoci et al¹⁸ observaram uma maior frequência de vômitos em pacientes ambulatoriais submetidos ao preparo com MN, em comparação com o PS.

Na preparação colônica, é ideal que a qualidade da limpeza seja acompanhada por um balanço hidroeletrólítico. Miki et al¹⁹ concluíram que após o preparo, indivíduos alocados no grupo MN apresentaram um aumento significativo dos valores séricos de sódio e potássio, enquanto aqueles pertencentes ao grupo PS experienciaram uma redução significativa destes mesmos eletrólitos. Considerando as possíveis repercussões clínicas, tanto a hipernatremia (aumentos dos valores séricos de sódio), quanto a hiponatremia (diminuição), podem estar associadas a anorexia, fraqueza muscular, inquietação, cefaleia, náusea e vômitos, além de desidratação grave com, em casos mais sérios, alteração do estado mental, convulsões, letargia, estupor e coma. Por outro lado, a hipercalemia (aumento dos níveis séricos de potássio) e a hipocalemia (diminuição)

podem levar, respectivamente, a ocorrência de parada cardiorrespiratória e taquicardia atrial e fibrilação ventricular, além de outros eventos cardiogênicos graves.^{25,26}

No estudo de Cortes et al¹⁶, foram observados uma redução dos valores de cloro no grupo que recebeu PS, bem como um aumento dos níveis de creatinina no grupo MN. Os autores enfatizaram que, mesmo sendo significativas, tais alterações não tiveram repercussões clínicas nos pacientes, sendo que os valores permaneceram dentro da margem de referência, corroborando assim com a segurança do uso de ambos os preparos. Similarmente, um estudo mais recente que investigou níveis séricos de sódio e potássio imediatamente antes e após o procedimento, também não observou qualquer diferença entre grupos que receberam MN e PS.¹⁸

Um dos aspectos relacionados à aceitação do paciente refere-se à tolerabilidade, especialmente no que diz respeito ao sabor e ao volume de líquido necessário para acompanhar o preparo. De forma geral, podemos concluir que, apesar do PS apresentar melhor tolerabilidade entre os pacientes, isso acabou não refletindo em maior aceitação do PS sobre o MN na mesma proporção. Nos estudos que abordaram o tema, a grande maioria dos indivíduos de ambos os grupos responderam que repetiriam o mesmo preparo caso fosse necessário, sem diferença estatística entre eles.^{16-18,21} Entretanto, no estudo de Miki et al¹⁹, participantes do grupo PS referiram melhor tolerância ao preparo do que aqueles alocados no grupo MN, sendo tal diferença estatisticamente significativa. No trabalho em questão, o MN esteve associado a um sabor ruim, bem como necessidade de maior ingestão de líquidos (1 litro vs. 200 mL no grupo PS).

No trabalho de Cortes et al¹⁶, não foi encontrada diferença significativa entre os preparos no que se refere a palatabilidade e a tolerabilidade. Mais especificamente, 92,3% dos participantes de ambos os grupos relataram que o preparo era palatável, enquanto 79,5% consideraram o preparo como de fácil ingestão. Se necessário, 93,2% dos voluntários fariam o mesmo preparo, sem diferença entre os grupos.

O estudo de Quaresma et al¹⁷ avaliou a interferência dos preparos nas atividades de vida diária dos participantes com resultados significativos a favor do PS. Em relação ao grupo que recebeu MN, 25% dos voluntários responderam que o preparo interferiu muito em suas atividades diárias, no entanto, 30% relataram não ter percebido qualquer tipo de interferência cotidiana frente ao preparo. Para o grupo PS, tais percentuais foram de 10% e 45%, respectivamente. Ainda assim, 80% dos indivíduos do grupo MN e 85% do grupo PS repetiriam o mesmo preparo, sem diferença entre as drogas. Neste mesmo estudo, indivíduos que receberam PS relataram mais frequentemente um sabor palatável (bom) e de fácil ingestão (menor volume), com

diferença estatística observada apenas para o segundo. Para aqueles que receberam MN, 60% referiram que o preparo tinha um gosto bom, enquanto 5% relataram que apresentava gosto ruim. No grupo que recebeu PS, 70% consideraram o preparo bom em relação ao sabor e nenhum relatou aversão ao seu gosto. A quantidade de líquido ingerido foi significativamente mais tolerável entre aqueles cujo preparo envolvia o PS (45% do grupo MN vs. 80% observada no grupo PS).¹⁷

Em um estudo mais recente,¹⁸ o PS também demonstrou superioridade em relação ao MN no que se refere à tolerabilidade do sabor e volume do preparo. O grupo PS apresentou um percentual de aceitação discretamente maior em relação ao sabor que o grupo MN, porém, sem diferença significativa. Ressalta-se, no entanto, que a administração do MN foi realizada a partir da diluição com suco de laranja ou limão, o que pode ter mascarado o efeito do real sabor da substância sobre a aceitação dos pacientes. Por outro lado, 27,7% dos participantes do grupo MN consideraram difícil a ingestão do volume exigido para o preparo contra apenas 2,8% do grupo PS, demonstrando diferença significativa entre os grupos. Bem como demonstrado pelos estudos mencionados, quando questionados sobre repetir o mesmo preparo caso fosse necessário, 93,3% dos voluntários do grupo MN e 90% do grupo PS responderam positivamente, sem diferença entre os grupos.¹⁸

No estudo de Müller et al²¹, quando questionados se repetiriam o mesmo preparo caso necessitassem refazer o exame, 80% dos indivíduos do grupo MN responderam positivamente, enquanto no grupo PS esse percentual foi de 92,5%, sem diferença significativa entre os grupos. Além disso, dos 10 pacientes que já haviam feito colonoscopia, seis acharam a preparação com PS melhor que a anterior (manitol e enemas). Em outro trabalho,²⁰ dos 84 pacientes do grupo PS, 50 já haviam realizado preparo com MN em outro momento. Destes, 33 (66%) consideraram o PS melhor, 14 (28%) relataram não sentir qualquer diferença entre os preparos, e apenas três (6%) classificaram o preparo com PS como pior. Apesar de não terem investigado tais variáveis em seu estudo, os autores relacionaram o achado ao melhor sabor e menor volume elencado ao preparo com PS.²⁰

Reconhece-se várias limitações nesta revisão. Primeiro, nem todas as bases de dados foram exploradas, embora as principais bases de dados eletrônicas médicas tenham sido incluídas. Em segundo lugar, os resultados que encontramos podem ser influenciados pela heterogeneidade metodológica entre os estudos. A variabilidade encontrada para o preparo colônico entre os estudos (volume e substância para diluição do fármaco), dificulta, por exemplo, a comparação de desfechos como tolerabilidade e palatabilidade. De forma similar, diferentes escalas foram utilizadas para mensuração da limpeza colônica, o que dificulta a

correspondência entre esses dados para os diferentes estudos. Apenas dois estudos investigaram a presença de comorbidades entre os pacientes avaliados.^{16,18} Sabendo-se, conforme literatura, que efeitos colaterais graves após preparo intestinal são raros em pacientes previamente hígidos,²⁷ a falta dessa informação pode ter mascarado os resultados para esse desfecho. Além disso, essa revisão contou com apenas seis estudos de publicação nacional. Acredita-se que a escassez de estudos comparando PS e MN deve-se ao fato de o MN não ser utilizado na América do Norte e Europa pela sua possível associação com o risco de explosão colônica e de distúrbios hidroeletrólíticos graves.¹⁴ Por fim, todos os estudos apresentaram “algumas preocupações” ou, ainda, “alto risco” de viés geral no que tange aspectos como randomização, ausência de protocolo de análise pré-especificado e mascaramento adequado para mensuração dos desfechos, podendo impactar profundamente na qualidade da evidência para a tomada de decisão.

CONCLUSÃO

A partir desta revisão sistemática da literatura, é notável a escassez de ensaios clínicos bem delineados sobre o tema, o que torna difícil uma tomada de decisão assertiva sobre a utilização da melhor tecnologia no preparo intestinal em protocolos de colonoscopia. Com base na compilação das evidências científicas, observa-se que, apesar de oferecer maior tolerabilidade e palatabilidade, além de causar menos efeitos colaterais, os protocolos com PS não demonstraram proporcionar uma limpeza colônica de qualidade superior ou uma maior aceitação por parte dos pacientes quando comparados aos protocolos que utilizaram MN, uma droga amplamente adotada no Brasil. Portanto, sugere-se que a inclusão do PS seja considerada apenas em situações específicas, como em casos de contraindicações ao MN, intolerância clinicamente significativa ou surgimento de efeitos adversos que prejudiquem a continuidade do tratamento com esta substância padrão.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global Cancer Observatory [Internet]. France: Iarc; 2024 [citado em 2024 jan. 04]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/>.
2. Siegel RL, Torre LA, Soerjomataram I, Hayes RB, Bray F, Weber, TK et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence in young adults. *Gut*. 2017; 68(12):2179-85.
3. Instituto Nacional do Câncer (BR). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2023 [citado em 2024 jan. 04]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>.

4. Cancela MC, Souza DL, Martins LF, Borges L, Schilithz AO, Hanly P et al. Can the sustainable development goals for cancer be met in Brazil? A population-based study. *Front Oncol.* 2023; 12.
5. Sulz MC, Kröger A, Prakash M, Manser CN, Heinrich H, Miseselwitz B. Meta-analysis of the effect of bowel preparation on adenoma detection: early adenomas affected stronger than advanced adenomas. *PLoS One.* 2016; 11(6):e0154149.
6. Shahini E, Sinagra E, Vitello A, Rinaldo R, Contaldo A, Faciorusso et al. Factors affecting the quality of bowel preparation for colonoscopy in hard-to-prepare patients: evidence from the literature. *World J. Gastroenterol.* 2023; 29(11):1685-707.
7. Millien VO, Mansour NM. Bowel preparation for colonoscopy in 2020: a look at the past, present, and future. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020; 22(6):1-9.
8. Luo L, Liu Y, Zhang L, Lai Y, Li Y, Liu K et al. Optimizing bowel preparation for colonoscopy: a cross-sectional study of the Chinese population. *Front Public Health.* 2022; 10:953441.
9. Chokshi RV, Hovis CE, Hollander T, Early DS, Wang JS. Prevalence of missed adenomas in patients with inadequate bowel preparation on screening colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2012; 75:1197.
10. Associação Beneficente Síria (BR). Hospital do Coração. Exame de colonoscopia [Internet]. São Paulo: HCor; 2023 [citado em 2024 jan. 04]. Disponível em: <https://www.hcor.com.br/exames-e-consultas/exames-diagnosticos/exame-de-colonosopia/>.
11. Hospital Oswaldo Cruz (BR). Centro de Endoscopia. Colonoscopia: preparo domiciliar [Internet]. São Paulo: HOC; 2023 [citado 2023 out. 13]. Disponível em: <https://www.hospitaloswaldocruz.org.br/wp-content/uploads/2019/01/Colonoscopia-Preparo-Domiciliar>.
12. Beneficência Portuguesa de São Paulo (BR). Colonoscopia com preparo hospitalar [Internet]. São Paulo: BPSP; 2023 [cited 2023 out. 13]. Disponível em: <https://www.bp.org.br/diagnosticos/colonoscopia-hospitalar/preparo>.
13. A. C. Camargo Cancer Center. Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa. Preparo para exames de colonoscopia [Internet]. São Paulo: A. C. Camargo Cancer Center; 2023 [citado em 2023 out. 11]. Disponível em: <https://accamargo.org.br/sites/default/files/2021-01/endoscopia-e-colonosopia.pdf>.
14. Vieira MC, Hashimoto CL, Carrilho FJ. Bowel preparation for performing a colonoscopy: prospective randomized comparison study between a low-volume solution of polyethylene glycol and bisacodyl vs bisacodyl and a mannitol solution. *Arq Gastroenterol.* 2012; 49:162-8.
15. Sterne JA, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019; 28:l4898. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31462531/>.
16. Cortes BG, Cabral RM, Carmo GA, Queiroz FL, Leite SM, Andrade AC et al. Double blinded randomized clinical trial to assess the effectiveness of several preparations for colonoscopy. *J Coloproctol.* 2018; 38:302-8.
17. Quaresma AB, Briancini G, Chiesa T, Monteiro SD, Mergener RA. Intestinal preparations for colonoscopy - comparative study: mannitol, picosulphate and macrogol. *J Coloproctol.* 2018; 38:105-10.
18. Vissoci C, Santos GT, Duarte RP, Pinheiro CG, Silva FM, Pires VP et al. Comparative study between manitol and sodium picosulfate with magnesium oxide solutions in the preparation for colonoscopy. *Rev Col Bras Cir.* 2022; 49:e20222476.
19. Miki Jr P, Rocha JJ, Aprilli F, Féres O. Estudo comparativo entre as soluções de manitol, picossulfato de sódio e fosfato monobásico e dibásico de sódio no preparo de cólon para colonoscopia. *Acta Cir Bras.* 2002; 17(3):64-8.
20. Moura DT, Guedes H, Tortoretto V, Arataque TP, Moura EG, Román JP et al. Comparison of colon-cleansing methods in preparation for colonoscopy-comparative of solutions of mannitol and sodium picosulfate. *Rev Gastroenterol Peru.* 2016; 36(4):293-7.
21. Müller S, Francesconi CF, Maguilnik I, Breyer H. Randomized clinical trial comparing sodium picosulfate with mannitol on the preparation for colonoscopy in hospitalized patients. *Arq Gastroenterol.* 2007; 44(3):244-9.
22. Miki Jr P, Lemos CRDR, Popoutchi P, Garcia RLDS, Rocha JJRD, Feres O. Comparison of colon-cleansing methods in preparation for colonoscopy-comparative efficacy of solutions of mannitol, sodium picosulfate and monobasic and dibasic sodium phosphates. *Acta Cir Bras.* 2008. 23:108-11.
23. Belsey J, Crosta C, Epstein O, Fischbach W, Layer P, Parente F, Halphen M. Meta-analysis: the relative efficacy of oral bowel preparations for colonoscopy 1985-2010. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2012. 35(2):222-37.
24. Bretthauer M, Loberg M, Wieszczy P, Kalager M, Emilsson L, Garborg K et al. Effect of colonoscopy screening on risks of colorectal cancer and related death. *N Engl J Med.* 2022; 387(17):1547-56.
25. Weiss JN, Qu Z, Shivkumar K. Electrophysiology of hypokalemia and hyperkalemia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017 Mar; 10(3):e004667. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004667
26. Pohl HR, Wheeler JS, Murray HE. Sodium and potassium

in health and disease. *Met Ions Life Sci.* 2013; 13:29-47. doi: 10.1007/978-94-007-7500-8_2

27. Anastassopoulos K, Farraye FA, Knight T, Colman S, Cleveland MV, Pelham RW. A comparative study of treatment-emergent adverse events following use of common bowel preparations among a colonoscopy screening population: results from a post-marketing observational study. *Digestive Diseases and Sciences.* 2016. 61:2993-3006.