

Estudo Comparativo entre Manitol e Polietilenoglicol no Preparo Intestinal para Colonoscopia

Manitol Versus Polyethylene Glycol in Bowel Preparation for Colonoscopy

MARCELO ALEXANDRE PINTO DE BRITTO¹; LÚCIO SARUBBI FILLMANN²; MARCELA KRUG SEABRA⁴; HENRIQUE SARUBBI FILLMANN³; ÉRICO ERNESTO PRETZEL FILLMANN³; JOSÉ FRANCISCO BENEDETTI PARIZOTTO¹

¹ Residentes do Serviço de Coloproctologia do Hospital São Lucas da PUCRS; ² Chefe do Serviço de Coloproctologia do Hospital São Lucas da PUCRS; ³ Membros do Serviço de Coloproctologia do Hospital São Lucas da PUCRS; ⁴ Acadêmica de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

BRITTO MAP; FILLMANN LS; SEABRA MK; FILLMANN HS; FILLMANN EEP; PARIZOTTO JFB. Estudo Comparativo entre Manitol e Polietilenoglicol no Preparo Intestinal para Colonoscopia. *Rev bras Coloproct*, 2009;29(2): 226-232.

RESUMO: OBJETIVOS: O estudo visa comparar o preparo intestinal para colonoscopia com manitol a 10%, com o uso de polietilenoglicol (PEG). Levou-se em conta o custo de cada preparo, tolerabilidade, eficácia, e alterações bioquímicas causadas pela administração. **MÉTODOS:** Desenvolveu-se um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, unicêntrico. Pacientes que já haviam feito o exame foram excluídos. Fez-se a dosagem de hematócrito, sódio, potássio e cloretos antes e depois do preparo. Escalas de sintomatologia e eficácia foram utilizadas. O custo foi calculado pelo volume médio necessário para obter-se evacuação com líquido claro sem resíduos. **RESULTADOS:** Foi necessário um litro a mais de solução de PEG para o preparo. Apesar disso, a tolerabilidade desta solução foi melhor. Na avaliação do colonoscopista sobre a qualidade do preparo, o manitol obteve vantagem. Não houveram alterações bioquímicas significativas, e o custo foi comparável. **CONCLUSÃO:** O manitol, apesar de parecer provocar mais sintomatologia nos pacientes, é mais eficaz na limpeza do cólon. Apesar de não ter seu uso endossado pelos últimos consensos internacionais, mostra-se seguro e eficaz. O PEG torna-se de custo vantajoso quando comprado pelo paciente, porém o manitol é mais barato em ambiente hospitalar.

Descritores: Manitol, polietilenoglicól, colonoscopia, custo e análise de custo, preparo de cólon.

1. INTRODUÇÃO

A endoscopia do intestino grosso tornou-se, nas últimas décadas, procedimento padrão para a investigação de várias afecções do cólon, inclusive o rastreamento do câncer do intestino, assim como de suas formas pré-malignas¹. Ainda, é exame capaz, através da remoção de lesões pré-malignas, de reduzir a mortalidade por câncer colo-retal^{2,3,4}. Para o exame ter seu rendimento ótimo, é necessária a limpeza dos resíduos fecais naturalmente presentes no órgão, e vários procedimentos para tal têm sido testados duran-

te a evolução do procedimento. Atualmente, os métodos mais utilizados na prática médica têm sido as lavagens ortógradas com soluções de polietilenoglicol (PEG), manitol ou Fosfato de Sódio⁵.

São escassos os estudos comparativos entre os três métodos na literatura, e em sua maioria não levam em conta alterações bioquímicas causadas pela ingestão das soluções, nem o custo relacionado a cada tipo de preparo^{6,7}. Ainda há nos Estados Unidos um consenso atual em não utilizar manitol para preparo intestinal, tendo preferência as soluções de PEG⁸, e estudos de metanálise incluem poucos trabalhos com o

Trabalho realizado no Serviço de Coloproctologia do Hospital São Lucas da PUCRS - RS - Brasil.

Recebido em 05/12/2008

Aceito para publicação em 14/01/2009

manitol⁹. Dito isto, chama a atenção a larga utilização da solução de manitol no Brasil, com estudos reportando segurança e eficácia^{5,10,11}.

Dessa forma, julgou-se necessário estudo prospectivo que determine qual dos métodos deva ser utilizado em nosso meio, levando em conta a qualidade, segurança, e o custo-benefício de cada método.

2. PACIENTES E MÉTODOS

Os pacientes estudados eram provenientes do ambulatório de Coloproctologia do Sistema Único de Saúde do Hospital São Lucas da PUCRS, seguindo as indicações habituais de colonoscopia, durante o período da realização do estudo. Foram excluídos pacientes com suspeita de obstrução intestinal, por terem contra-indicação ao preparo anterógrado; ostomizados, pela possível alteração no volume necessário para o preparo, e por experimentarem diferentes sintomas durante a evacuação; operados com ressecções intestinais prévias, pela menor área de cólon a ser limpa e aqueles que já fizeram o exame anteriormente, pois poderiam ter sua avaliação alterada pela memória do preparo anterior. Ainda, foram incluídos somente pacientes acima de 12 anos de idade. Não houve exclusão quanto à presença de doenças sistêmicas, exceto em casos de descompensação impedindo a realização do exame em si, ou do procedimento anestésico.

O estudo foi conduzido como um ensaio clínico randomizado, duplo cego, unicêntrico, sem grupo controle. O médico solicitante do exame de colonoscopia não sabia em qual grupo o paciente seria alocado. Enquanto que, o colonoscopista que avaliou a qualidade final do preparo, não sabia com qual solução o paciente foi submetido. Ao paciente, não foi dito qual solução estava tomando em nenhuma etapa da preparação.

Os exames laboratoriais estudados foram: Hematócrito, sódio plasmático, potássio plasmático, cloretos, aceitação do método de preparo, adequação do método, volume e tempo necessários para o preparo, e custo.

Os exames e o preparo foram realizados no Setor de Endoscopia do Hospital. As colonoscopias foram feitas sob sedação profunda, com assistência de anestesista do serviço. O aparelho utilizado foi o colonoscópio da marca Olympus CFQ145L.

O preparo para a colonoscopia no Hospital São Lucas da PUCRS foi feito em duas etapas distintas, sendo a primeira na casa do paciente (pré-preparo), compreendendo medicação laxativa – Bisacodil 2 comprimidos

– e dieta sem resíduos padronizada, a serem observadas no dia anterior ao exame. Esta etapa da preparação foi mantida e controlada durante o estudo.

As soluções testadas foram: Solução de PEG (Muvinalx – Libbs), e solução de manitol a 10%. O Muvinalx é preparado com água, e possui sabor artificial de limão. A diluição do manitol foi, para minimizar vieses na avaliação de satisfação do paciente, em água com aromatizante artificial de limão, garantindo sabor e aspecto semelhantes à solução de PEG. Não foi estipulado volume padrão de ingesta. O preparo foi suspenso mediante avaliação do conteúdo eliminado via anal, sendo anotado o volume da solução que foi necessário até que se obtivesse diarreia límpida, portanto, preparo adequado.

No dia do exame, o paciente era recebido pelo pessoal de enfermagem do setor de endoscopia, que alocava aleatoriamente o paciente para o preparo com uma das soluções testadas. Estipulamos a ordem PEG depois manitol.

Antes de iniciar a ingesta, os pacientes foram submetidos à coleta de sangue venoso por veia periférica, ficando com acesso heparinizado, para nova coleta após o preparo, e para sedação intravenosa no exame. A seguir, o preparo propriamente dito era iniciado, ficando à disposição do paciente uma jarra com a solução, previamente refrigerada. Durante a ingesta, mediante definição padronizada (anexo 1 - página 231), o pessoal de enfermagem anotava o aspecto de cada evacuação.

Quando julgado adequado, o preparo intestinal era interrompido, e anotado o volume necessário até então. Antes do exame, o paciente respondia questionário padrão acerca da satisfação e tolerabilidade do método (anexo 2 - página 231). A seguir, coletaram-se novamente sangue e urina, sendo o paciente encaminhado para a sala de exame a seguir.

Ao final do exame, o colonoscopista julgava a qualidade do preparo, conforme escala pré-determinada (anexo 3 - página 232).

Para as comparações entre os grupos estudados, utilizou-se o teste de Mann-Whitney. Para a aferição de diferenças dentro de um mesmo grupo, como os valores de parâmetros bioquímicos pré e pós-preparo, utilizou-se o teste de Wilcoxon. Foram considerados estatisticamente significativos valores de $p < 0,05$ ^{12, 13, 14}.

3. RESULTADOS

Foram incluídos 33 pacientes no estudo, sendo 17 randomizados para o preparo com PEG e 16 para

manitol. A média de idade dos diferentes grupos não foi estatisticamente significativa: 62,3 anos no grupo PEG e 54,9 anos no grupo manitol ($p=0,13$).

Para obter-se uma evacuação de líquido claro sem resíduos, foram necessários em média 2,5 litros de PEG, durante 160 minutos, e 1,5 litros de manitol em 140 minutos. O tempo dispendido no preparo não foi significativamente diferente ($p=0,38$).

Quando solicitou-se aos pacientes uma avaliação dos sintomas durante o preparo, os números foram os seguintes: 3,06 para o manitol versus 2,35 do PEG em relação a “vontade de vomitar”; 1,81 para o manitol versus 1,12 no grupo PEG em relação a “dor”; 3,13 para o manitol versus 1,94 para o PEG no sintoma “gases”; e 2,19 no grupo manitol contra 1,65 do grupo PEG para “desconforto no ânus” (Gráfico 1). A nota geral dada pelos pacientes para o preparo intestinal foi de 8,7 para o preparo com PEG e 8,5 para a solução de manitol. Um paciente em cada grupo disse que não estaria disposto a fazer novamente o preparo caso fosse necessário.

A avaliação subjetiva média do pesquisador, na qual era dada uma nota de zero a dez para a qualidade do preparo, foi de 8,69 para os pacientes preparados com manitol, e 6,94 para os que receberam PEG. Esta diferença foi estatisticamente significativa, com valor $p<0,0001$. Na utilização da escala pré-determinada de qualidade do preparo, a média dos pacientes nos quais se utilizou manitol também foi mais alta: 4,94 versus 3,88, com diferença estatisticamente significativa ($p=0,002$). (Gráfico 2)

A análise dos valores pré e pós-preparo de hematócrito, hemoglobina, e sódio, potássio e cloretos plasmáticos não mostrou diferenças estatisticamente significativas.

Por último, analisou-se o custo de cada preparo, de acordo com o Guia Farmacêutico de Preços – Brasíndice (www.brasindice.com.br), e com o valor pago pelo Hospital São Lucas por cada solução. De acordo com o Brasíndice, o custo do manitol é 27% maior que o do PEG (R\$ 21,48 versus R\$ 15,62, por paciente). Já para o Hospital citado, o custo da solução de PEG torna-se mais onerosa em 29% quando comprada ao manitol (R\$ 11,38 versus R\$ 8,10 por paciente).

4. DISCUSSÃO

No Hospital São Lucas, utiliza-se como padrão o preparo com 500 ml de manitol, diluídos em 500 ml

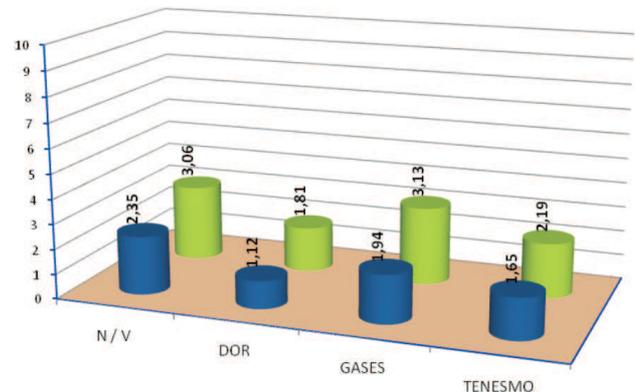


Gráfico 1 - Valores atribuídos pelos pacientes na escala de sintomatologia.

Azul = PEG / Verde = Manitol

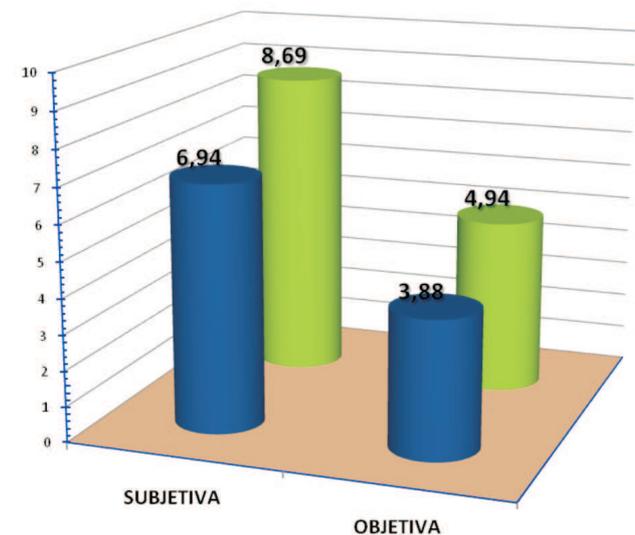


Gráfico 2 - Avaliação do colonoscopista.

Azul = PEG / Verde = Manitol

de líquido claro (suco, água, chás) por paciente. No entanto, não é incomum a necessidade de complementação do preparo com mais manitol e, ou, com enema via retal, o que obviamente eleva o custo do preparo. Para o uso do PEG, há várias formas de preparo, variando entre 2 e 4 litros de solução¹⁵, o que dificulta a análise de custo do procedimento. Um dos objetivos deste estudo foi avaliar os parâmetros de qualidade e custo das soluções sem fixar o volume administrado. Este foi considerado mais uma variável, proporcionando uma análise de custo mais acurada.

Através do protocolo montado, verificou-se que o volume necessário de manitol para obter-se a limpe-

za intestinal adequada foi maior do que o padronizado. Ainda assim, a quantidade a ser ingerida é um litro a menos do que no preparo com PEG. Chama atenção o fato de que apesar disso os pacientes parecem tolerar melhor o preparo com o polietilenoglicol, e conseguem ingerir a solução em tempo comparável ao que ocorre com o manitol.

A qualidade do preparo foi considerada melhor nos pacientes em que se utilizou manitol, tornando-se um importante argumento em favor da solução, visto que o objetivo primordial do preparo é proporcionar a adequada visualização da mucosa. No entanto, em média, nenhuma das soluções foi considerada inadequada para o preparo. O manitol obteve, na escala objetiva, média de 4,94, próxima da nota 5, que qualifica o preparo como “cólon parcialmente preenchido por líquido, sem prejuízo ao exame”. Já o PEG, aproximou-se do nível 4 (3,88), que significa “cólon parcialmente preenchido por líquido, dificultando o exame”.

Em uníssono com a literatura, está o fato de que as duas soluções não provocam alterações bioquímicas importantes, exceto em pacientes já considerados de alto risco para tal⁹. Mesmo quando isso ocorre, costuma não haver repercussão clínica¹⁶. No caso do atual estudo, as verificações feitas, além de não significativas estatisticamente, podem ser consideradas irrelevantes, visto que os parâmetros laboratoriais normais de hemoglobina, hematócrito, sódio, potássio e cloretos admitem variações para mais ou menos. Os números encontrados ficaram dentro da faixa de erro admitida. Estudos com número muito maior de pacientes seriam necessários para que se pudesse evidenciar alterações bioquímicas estatisticamente significativas e impacto clínico destas.

No que se refere ao custo, verifica-se que o Polietilenoglicol torna-se mais oneroso quando utiliza-

do em ambiente hospitalar. É evidente que o valor de compra hospitalar varia entre as instituições, o que depende muito do volume de medicação comprado. Como o uso do manitol não se restringe ao preparo de cólon, verificou-se esta discrepância entre valor de varejo, determinado pelo Brasíndice, e o valor hospitalar. No caso de serviços de endoscopia nos quais o volume de compra da medicação é menor, torna-se mais acessível o uso do PEG. Já em hospitais maiores, o manitol tende a tornar-se mais barato.

No Brasil, o manitol ainda é utilizado em muitas instituições, sendo considerado eficaz. Existem, porém, relatos de intercorrências graves, como explosões cólicas, relacionadas a procedimentos como polipectomias com eletrocautério^{17, 18, 19}. Nestes casos, o PEG pode ser considerado alternativa eficaz para o preparo.

5. CONCLUSÕES

Concluimos que a solução de manitol, apesar de não ter preferência nos Estados Unidos e Europa, ainda é um bom método de preparo intestinal para exames de colonoscopia, sendo seguro e eficaz.

O polietilenoglicol, favorecido por uma boa tolerância do paciente, e custo acessível, principalmente quando o paciente é responsável pela compra do medicamento, deve ser considerado uma boa alternativa.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Nutricionista do Hospital São Lucas da PUCRS, Rochele Boneti pela atenção e consultoria prestadas. Da mesma forma, agradecemos a acadêmica de medicina da PUCRS, Gaile Iser pela participação no trabalho.

ABSTRACT: OBJECTIVES: The present study aims to analyze bowel preparation for colonoscopy with mannitol compared to polyethylene glycol (PEG). Variables were the cost of preparation, patient acceptance, efficacy, and biochemical imbalances due to the use. **METHODS:** A randomized, double-blind, unicentric clinical trial was designed. Patients already submitted to colonoscopies were excluded. Haematocrit, sodium, potassium, and chloride were evaluated before and after the administration. Symptom and efficacy scores were determined, and the cost was calculated by the average volume of solution necessary to produce a clear-liquid passage. **RESULTS:** It took one liter more of PEG solution to obtain an acceptable preparation. Yet, the compliance to that medication was better. The evaluation of quality by the endoscopist was superior in the mannitol group. Biochemical alterations were not significant, and a comparable cost was observed. **CONCLUSION:** Mannitol, despite causing more symptoms in patients, is more effective to clean the bowel lumen. Recent international consensus statements do not endorse the use of mannitol, but it proves to be safe and efficient. PEG becomes cost-effective when bought over-the-counter by patients, but in hospital environment, mannitol is less expensive.

Key Words: Mannitol, polyethylene glycol, colonoscopy, cost and cost analysis, bowel preparation.

REFERÊNCIAS

1. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112:594-642.
2. Muller AD, Sonnenberg A. Protection by endoscopy against death from colorectal cancer. A case-control study among veterans. *Arch Intern Med* 1995;155:1741- 1748.
3. Winawer SJ, Zuber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;329:1977-1981.
4. Newcomb P, Norfleet R, Storer B, Surawicz T, Marcus P. Screening Sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1572- 1575.
5. Cordeiro F, Campos FGCM, Regadas FSPR, Souza JVS, Reis Junior JA, Pandini LC, Correa PAFP, Souza AHS. Tribuna livre: como eu faço. *Rev bras Coloproct* 2003;23(3):211-214.
6. Saunders BP, Masaki T, Fukumoto M, Halligan S, Williams CB. The quest for a more acceptable bowel preparation: comparison of a polyethyleneglycol/electrolyte solution and a mannitol/Picolax mixture for colonoscopy. *Postgrad med j* 1995, vol. 71, nº838, pp. 476-479.
7. Beck DE, Fazio VW, Jagelman DG. Comparison of oral lavage methods for preoperative colonic cleansing. *Dis Colon Rectum* 1986;29:699-703.
8. Wexner SD, Beck DE, Baron TH, Fanelli RD, Hyman N, Shen B, Wasco KE. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: Prepared by a task force from The American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), The American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and The Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Dis Colon Rectum* 2006;49:729-809.
9. Belsey J, Epstein O, Heresbach D. Oral bowel preparation for colonoscopy. Systematic review. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2007;25(4):373- 384.
10. Miki P Jr, Rocha JJR, Aprilli F, Feres 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 Cirúrgica Brasileira* 2002;17(3):64-68.
11. Miki Jr P, Rocha J J R, Aprilli F, Feres O - Estudo comparativo entre as soluções de manitol, picossulfato de sódio e fosfato monobásico e dibásico de sódio no preparo de cólon para a colonoscopia. *Acta Cir Brás* 2002; 17(3):64-68.
12. Daniel WW. *Applied Nonparametric Statistics*. Houghton Mifflin Company, 1978.
13. Siegel S. *Estatística não-paramétrica (para ciências do comportamento)*. Editora McGraw-Hill do Brasil Ltda, 1981.
14. Callegari-Jacques SM. Testes Não-paramétricos. In: *Bioestatística: princípios e Aplicações*; p165-184. Porto Alegre: Artmed, 2003.
15. Nelson DB, Barkun NA, Block KP, et al. Colonoscopy Preparations. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001; 54(6):829-832.
16. Habr-Gama A et al. - Bowel preparation for colonoscopy: comparison of mannitol and sodium phosphate. Results of a prospective randomized study. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo* 54 (6):187-192, 1999.
17. Avgerinos A, Kalantzis N, Rekoumis G, Pallikaris G, Arapakis G, Kanaghinis T. Bowel preparation and the risk of explosion during colonoscopic polypectomy. *Gut* 1984;25:361-364.
18. Bonnet YY, Haberer JP, Schutz R, Simon R, Vanwynsberghe B, Mercier R. Explosion des gaz intestinaux en cours d'opération. *Ann Fr Réanim* 1983;2:431- 435.
19. Raillat A, Saint-Julien J, Abgrall J. Explosion colique au cours d'une électrocoagulation endoscopique après préparation au mannitol. *Gastroenterol Clin Biol* 1982;6(3):301-302.

Endereço para correspondência:

MARCELO ALEXANDRE PINTO DE BRITTO
Rua Irmão Geraldo, 24 / 301
CEP: 91520-090
Porto Alegre-RS
E-mail: m2britto@yahoo.com.br

Anexo 1

PADRONIZAÇÃO DA AVALIAÇÃO DO ASPECTO DAS EVACUAÇÕES:

1 – Fezes formadas

2 – Líquido escuro, com muitos resíduos

3 – Líquido escuro, com poucos resíduos

4 – Líquido claro, com poucos resíduos

5 – Líquido claro

Hora inicial _____

Horas final (até aspecto 5) _____

Volume total necessário (até aspecto 5) _____

Anexo 2

AVALIAÇÃO DO PACIENTE A RESPEITO DO PREPARO

1. Por favor, responda como você se sentiu durante o preparo para o exame, em relação a alguns sintomas. Na escala de zero a dez, o zero significa não ter sentido o sintoma, e o dez significa o nível máximo do sintoma.

Você teve náuseas (vontade de vomitar)?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Você teve dor na barriga?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Você teve desconforto por gases (barriga estufada)?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Você teve desconforto no ânus?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

2. Como você avalia a sua satisfação geral com o preparo para o exame? (zero significa muito insatisfeito, e dez significa muito satisfeito)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

3. Se fosse necessário fazer o exame novamente, você estaria disposto(a) a repetir esse preparo?

SIM NÃO

Anexo 3

AVALIAÇÃO DO COLONOSCOPISTA EM RELAÇÃO A QUALIDADE DO PREPARO INTESTINAL

Subjetiva

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

(zero sendo muito ruim, impossibilitando o exame, e dez sendo ótimo, permitindo visualização de toda a mucosa colônica)

Objetiva

- 1 Cólón repleto de resíduos, inclusive fezes formadas, impedindo o exame
- 2 Cólón repleto de resíduos, de consistência líquida, impedindo o exame
- 3 Cólón parcialmente preenchido por resíduo fecal, dificultando o exame
- 4 Cólón parcialmente preenchido por líquido, dificultando o exame
- 5 Cólón parcialmente preenchido por líquido, sem prejuízo ao exame
- 6 Cólón limpo, adequado ao exame