RODRIGO SILVA DE PAULA ROCHA

**Preparo intestinal com picossulfato de sódio ou
polietilenoglicol para colonoscopia eletiva em
pacientes adultos ambulatoriais: revisão sistemática e
metanálise**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Guimarães
Hourneaux de Moura

**São Paulo
2020**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rocha, Rodrigo Silva de Paula

Preparo intestinal com picossulfato de sódio ou polietilenoglicol para colonoscopia eletiva em pacientes adultos ambulatoriais : revisão sistemática e metanálise / Rodrigo Silva de Paula Rocha. -- São Paulo, 2020.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura.

Descritores: 1.Colonoscopia 2.Picossulfato de sódio 3.Polietilenoglicóis 4.Catárticos 5.Revisão sistemática 6.Metanálise

USP/FM/DBD-051/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

“A perseverança é a mãe da boa sorte.”

Miguel de Cervante

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Sebastião e Graciêuse, a base da minha formação e razão das minhas conquistas.

Aos meus irmãos, Frederico e Matheus, pelo apoio e amizade ao longo dos anos.

Às minhas tias, Antônia e Judit, pelo incentivo e amor incondicional.

À minha esposa, Isabel, pelo estímulo diário e companheirismo.

AGRADECIMENTOS

Aos professores Dr. Ivan Cecconelo, Dr. Luiz Augusto Carneiro D’Albuquerque e Dr. Flair Carrilho, responsáveis pelo grande desenvolvimento do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP.

Ao meu orientador e mestre, Prof. Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura, por quem tenho profundo respeito, admiração e gratidão pela contribuição para a minha formação como endoscopista e pesquisador.

Ao Prof. Dr. Paulo Sakai, pelos princípios transmitidos e estímulos à pesquisa e ao aprimoramento.

Ao Prof. Dr. Wanderley Marques Bernardo, por difundir os princípios da Medicina Baseada em Evidências e tornar esse projeto possível.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia, nas pessoas do Prof. Dr. José Jukemura e da Sra. Vilma Libério, pelo apoio e contribuição nas teses e dissertações do departamento.

À minha banca de qualificação, composta pelos Dr. Eduardo Luiz Rachid Cançado, Dr. Fábio Guilherme Caserta Maryassael de Campos e Dr. Tomazo Antônio Prince Franzini, pelos apontamentos meticulosos para melhoria desta dissertação.

Aos médicos assistentes e equipe de enfermagem do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do HCFMUSP, pela contribuição para a minha formação profissional e pessoal.

Aos meus professores da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, na pessoa do Prof. Dr. Heitor Rosa, exemplo de médico e pesquisador, com quem tive a oportunidade de aprender sobre medicina, ética e humanidade.

Aos amigos da Residência Médica de Endoscopia e de Cirurgia Geral do HCFMUSP, pela companhia, ensinamentos e aprendizados.

Ao amigo e colega Dr. Fábio Ramalho Tavares Marinho, pela revisão meticulosa desta dissertação.

Às senhoras Maria Helena e Priscilla Vargas, pela revisão meticulosa, dedicação e presteza na estruturação desta dissertação.

Aos meus familiares e amigos, pelo apoio, carinho e compreensão dos momentos de ausência.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de quadros

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Picossulfato de Sódio mais Citrato de Magnésio	8
1.2	Polietilenoglicol.....	9
1.3	Justificativa	11
2	OBJETIVO	12
3	MÉTODOS.....	14
3.1	Protocolo e Registro	15
3.2	Critérios de Elegibilidade	16
3.3	Fontes de Informação	16
3.4	Busca.....	17
3.5	Seleção dos Estudos.....	17
3.6	Processo de Coleta de Dados.....	18
3.7	Descrição dos Desfechos Avaliados	18
3.8	Análise Individual do Risco de Viés nos Estudos	19
3.9	Medidas de Síntese	20
3.10	Métodos Planejados para as Análises	20
3.11	Análise Global do Risco de Vieses entre os Estudos	21
3.12	Análises Adicionais	22
4	RESULTADOS.....	24
4.1	Busca e Seleção dos Estudos	25
4.2	Características dos Estudos.....	28
4.3	Desfechos Avaliados pelos Estudos	40
4.4	Risco de Viés dos Estudos.....	41
4.5	Resultados dos Estudos Individuais	44
4.5.1	Eficácia	49
4.5.2	Tolerabilidade	49
4.5.3	Taxa de eventos adversos.....	49
4.5.4	Taxa de detecção de pólipos	50
4.5.5	Taxa de detecção de adenomas	50
4.6	Síntese dos Resultados.....	50
4.6.1	Eficácia	53
4.6.2	Tolerabilidade	54

4.6.3	Taxa de eventos adversos.....	56
4.6.4	Taxa de detecção de pólipos	58
4.6.5	Taxa de detecção de adenomas	59
4.7	Análises Adicionais	60
4.7.1	Por tipo de regime	60
4.7.1.1	Eficácia.....	61
4.7.1.2	Tolerabilidade.....	61
4.7.1.3	Taxa de eventos adversos	62
4.7.1.4	Taxa de detecção de pólipos.....	62
4.7.1.5	Taxa de detecção de adenomas	63
4.7.2	Por volume de solução de PEG.....	63
4.7.2.1	Eficácia.....	64
4.7.2.2	Tolerabilidade.....	64
4.7.2.3	Taxa de eventos adversos	65
4.7.2.4	Taxa de detecção de pólipos.....	65
4.7.2.5	Taxa de detecção de adenoma	66
4.7.3	Por recomendações dietéticas	66
4.7.3.1	Eficácia.....	67
4.7.3.2	Tolerabilidade.....	67
4.7.3.3	Taxa de eventos adversos	67
4.7.3.4	Taxas de detecção de pólipos	68
4.7.3.5	Taxas de detecção de adenomas.....	68
5	DISCUSSÃO.....	69
5.1	Resumo da Evidência	70
5.2	Limitações.....	79
5.3	Considerações finais	82
6	CONCLUSÃO.....	84
7	ANEXOS	86
8	REFERÊNCIAS	110
	APÊNDICES.....	131

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	- Adenoma avançado
ADR	- <i>Adenoma detection rate</i>
AER	- <i>Adverse events rate</i>
AS	- <i>Aronchick scale</i>
BBPS	- <i>Boston bowel preparation scale</i>
BVS	- Biblioteca Virtual em Saúde
CCR	- Câncer colorretal
CINAHL	- <i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>
COCHRANE	- <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
DR	- Diferença de risco (<i>risk difference</i>)
EA	- Evento adverso
EAG	- Eventos adversos gerais
EBSCO	- <i>Elton Bryson Stephens Company</i>
ECR	- Ensaio clínico randomizado
EF	- Efeito fixo
EMBASE	- Excerpta Medica dataBASE
ER	- Efeito randômico/aleatório
I^2	- Medida de inconsistência pelo método de Higgins
IC 95%	- Intervalo de confiança de 95%
IT	- Intenção de tratamento
LILACS	- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	- <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MESH	- <i>Medical Subject Headings</i>
MH	- Teste de Mantel-Haenszel
NNH	- Número necessário para causar dano (<i>number needed to harm</i>)
NNT	- Número necessário para tratar (<i>number needed to treat</i>)
NR	- Não reportado

OBPS	- <i>Ottawa bowel preparation scale</i>
PDR	- <i>Polyp detection rate</i>
PEG	- Polietilenoglicol
PEG-A	- Polietilenoglicol associado a ácido ascórbico
PICOS	- Paciente, população ou problema / Intervenção / Comparação ou controle / Desfecho(s) / Tipo de estudo (<i>Patients, population or problem / Intervention / Comparison or control / Outcomes / Study design</i>)
PP	- Por protocolo
PRISMA	- <i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses</i>
PROSPERO	- <i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
PSCM	- Picossulfato de sódio mais citrato de magnésio
RCT	- <i>Randomized clinical trial</i>
Revman	- <i>Software Review Manager</i>
Scopus	- Base de dados da Elsevier
SPMC	- <i>Sodium picosulfate plus magnesium citrate</i>
TEA	- Taxa de eventos adversos
TDA	- Taxa de detecção de adenomas
TDP	- Taxa de detecção de pólipos
TT	- Por intenção de tratamento

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Recomendações para seguimento após colonoscopia e remoção de pólipos em pacientes adultos com risco intermediário	3
Figura 2 -	Imagens obtidas por colonoscopia sob diferentes condições de preparo intestinal. A. Preparo em condições inadequadas, com resíduos fecais recobrimdo a mucosa e prejudicando a identificação de lesões. B. Preparo em condições adequadas, sem resíduos líquidos ou fecais, com visualização completa da mucosa	5
Figura 3 -	Adaptação da Escala de Jadad em fluxograma para avaliação do risco de vieses em ensaios clínicos randomizados.....	19
Figura 4 -	Fluxograma de busca e seleção dos estudos	25

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Trabalhos avaliados pelo texto completo.....	27
Quadro 2 -	Características dos ECRs selecionados.....	29
Quadro 3 -	Risco de vieses para os estudos calculados pela escala de Jadad	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Dados extraídos dos estudos individuais e resultados calculados.....	45
Tabela 2 -	Resultados da metanálise de PSCM <i>versus</i> PEG por desfechos e por análises de subgrupos	51

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Eficácia do preparo: gráfico em funil dos estudos comparando PSCM e PEG	53
Gráfico 2 - Eficácia do preparo: gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG.....	54
Gráfico 3 - Tolerabilidade ao preparo: gráfico em funil dos estudos comparando PSCM e PEG.....	55
Gráfico 4 - Tolerabilidade ao preparo: gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG.....	55
Gráfico 5 - Tolerabilidade ao preparo: gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG [após remoção de Manes <i>et al.</i> (2013) e Jeon <i>et al.</i> (2015)].....	56
Gráfico 6 - Taxa de eventos adversos: gráfico em funil dos estudos comparando PSCM e PEG.....	57
Gráfico 7 - Taxa de eventos adversos: gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG.....	57
Gráfico 8 - Taxa de detecção de pólipos: gráfico em funil dos estudos comparando PSCM e PEG.....	58
Gráfico 9 - Taxa de detecção de pólipos: gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG.....	59
Gráfico 10 - Taxa de detecção de adenomas: gráfico em funil dos estudos comparando PSCM e PEG.....	59
Gráfico 11 - Taxa de detecção de adenomas: gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG.....	60

RESUMO

Rocha RSP. *Preparo intestinal com picossulfato de sódio ou polietilenoglicol para colonoscopia eletiva em pacientes adultos ambulatoriais: revisão sistemática e metanálise* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: a colonoscopia é o exame padrão-ouro para avaliação do cólon e do reto. O preparo intestinal é fundamental para sua efetividade. Diferentes laxantes podem ser utilizados, no entanto, não há ainda evidência bem estabelecida sobre qual a melhor opção para pacientes adultos ambulatoriais. **Objetivos:** comparar o picossulfato de sódio mais citrato de magnésio (PSCM) e o polietilenoglicol (PEG) para o preparo intestinal, em pacientes adultos ambulatoriais submetidos a colonoscopia eletiva. **Métodos:** realizou-se revisão sistemática da literatura, nas principais bases de dados eletrônicas, por ensaios clínicos randomizados (ECRs) que compararam PSCM e PEG para preparo intestinal nessa população. Foram avaliadas eficácia, tolerabilidade, taxa de eventos adversos (TEA), taxa de detecção de pólipos (TDP) e de adenomas (TDA). Os riscos de vieses dos estudos foram avaliados pela escala de Jadad. A heterogeneidade foi analisada por gráficos de funil, teste de Egger, teste de Higgins (I^2) e análises de sensibilidade por subgrupos (por tipos de regime de preparo, volume de solução de PEG e restrições dietéticas). A metanálise considerou a diferença de risco (DR) pelo método de Mantel-Haenszel (MH) com modelos de efeito fixo (EF) e randômico (ER) por meio do software Review Manager 5 (RevMan 5) versão 6.1 (*Cochrane Collaboration*). **Resultados:** foram incluídos 23 ECRs, com 10.304 sujeitos. Houve elevada heterogeneidade entre os estudos incluídos. Análises adicionais foram realizadas e houve a remoção dos estudos que compararam regimes de preparo diferentes por apresentarem viés metodológico. O PSCM apresentou melhor tolerabilidade (DR 0,07, $p = 0,02$, $I^2 = 94\%$) e menor TEA (DR -0,12, $p = 0,0001$, $I^2 = 87\%$). Não houve diferença em relação a eficácia, TDP e TDA. Nos regimes “fracionado” e “ajustado pelo intervalo de tempo”, houve menor TEA (redução de 6%) e maior tolerabilidade (aumento de 8%), respectivamente, com o uso do PSCM. **Conclusão:** o PSCM apresenta maior tolerabilidade e menor TEA do que PEG, além de eficácia, TDP e TDA semelhantes.

Descritores: Colonoscopia; Picossulfato de sódio; Polietilenoglicóis; Catárticos; Revisão sistemática; Metanálise.

ABSTRACT

Rocha RSP. *Bowel preparation with sodium picosulfate or polyethylene glycol before elective colonoscopy in adult outpatients: systematic review and meta-analysis* [dissertation] São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

Introduction: colonoscopy is the gold standard procedure for colon and rectum evaluation. Bowel preparation is critical for its effectiveness. Several laxatives can be used; however, there is still no well-established evidence on which is the best one for adult outpatients. **Objectives:** to compare sodium picosulfate plus magnesium citrate (SPMC) and polyethylene glycol (PEG) for bowel preparation before elective colonoscopy in adult outpatients. **Methods:** we performed a systematic review of the literature in the main electronic databases for randomized controlled trials (RCTs) that compared SPMC and PEG for bowel preparation in this subset of patients. We evaluated efficacy, tolerability, adverse events rate (AER), polyp detection rate (PDR), and adenoma detection rate (ADR). We assessed risk of bias, by Jadad's score, and heterogeneity, through funnel plot graphics, Egger's test, Higgins' test (I^2) and sensitivity analysis by subgroups (by regimens, volume of PEG solution and dietary restrictions). For the meta-analysis, we considered the risk difference (RD) by Mantel-Haenszel (MH) method with fixed (FE) and random effects (RE) models through Review Manager 5 (RevMan 5) version 6.1 (Cochrane Collaboration). **Results:** we included 23 RCTs with 10,304 subjects. There was high heterogeneity among the included studies. We conducted additional analyses and removed the studies that compared different regimens due to methodological bias. SPMC presented better tolerability (RD 0.07, $p = 0.02$, $I^2 = 94\%$) and lower general AER (RD -0.12, $p = 0.0001$, $I^2 = 87\%$). There was no difference regarding efficacy, PDR, and ADR. “Split regimen” and “regimen adjusted by time interval” had lower general ADR (6% reduction) and better tolerability (8% increase), respectively, with SPMC. **Conclusion:** SPMC presents higher tolerability and lower AER than PEG, besides similar efficiency, PDR, and ADR.

Descriptors: Colonoscopy; Sodium picosulfate; Polyethylene glycols; Cathartics; Systematic review; Meta-analysis.

1 INTRODUÇÃO

A colonoscopia é considerada o exame padrão-ouro para avaliação da mucosa do cólon e do reto. Utilizada como método de rastreamento do câncer colorretal (CCR), demonstrou ser efetiva em reduzir a incidência e a mortalidade pela doença ao possibilitar a identificação e o tratamento de lesões neoplásicas precoces e, conseqüentemente, a realização da prevenção secundária (Nishihara *et al.*, 2013). Mesmo quando realizada por qualquer indicação, é capaz de reduzir o risco de desenvolvimento do CCR por até 10 anos (Brenner *et al.*, 2014).

A colonoscopia para rastreamento do CCR é atualmente recomendada a partir dos 45 anos nos indivíduos com risco intermediário de desenvolvimento da doença. Tratam-se de indivíduos adultos, sem antecedente de pólipos adenomatosos, CCR, doença inflamatória intestinal ou irradiação abdominal ou pélvica por câncer, e que não possuem história familiar de CCR, suspeita ou confirmação de qualquer síndrome hereditária associada ao CCR (US Preventive Services Task Force *et al.*, 2016; Rex *et al.*, 2017; Wolf *et al.*, 2018). O rastreamento deve se estender até os 75 anos de idade nos indivíduos com expectativa de vida superior a 10 anos e, a partir de então, até os 85 anos de idade naqueles em que a expectativa de vida, as condições de saúde e o histórico de rastreamento sejam considerados favoráveis (Wolf *et al.*, 2018).

O intervalo de tempo para realização das avaliações subsequentes irá depender da quantidade, do tamanho e do tipo histológico das lesões encontradas na colonoscopia índex. Esse intervalo pode variar entre 1 a 10 anos (Figura 1), sendo tão mais precoce quanto maior o risco de desenvolvimento do CCR (Lieberman *et al.*, 2012; Cesare Hassan *et al.*, 2013; Rex *et al.*, 2018; Gupta *et al.*, 2020).

Figura 1 - Recomendações para seguimento após colonoscopia e remoção de pólipos em pacientes adultos com risco intermediário [Fonte: Adaptado de Gupta *et al.* (2020)]

As evidências atuais apontam que, em pacientes com colonoscopia sem lesões neoplásicas, o risco de desenvolvimento de adenoma avançado (adenoma ≥ 10 mm ou > 25% de componente viloso ou com displasia de alto grau) ou de CCR em 5 anos seja baixo e a repetição do exame antes desse período não recomendada (Schoen e Pinsky, 2008). Contudo, nas situações em que a avaliação é prejudicada pela presença de resíduos fecais recobrendo a mucosa do cólon, a abreviação desse intervalo de tempo se torna necessária (Lieberman *et al.*, 2012).

A baixa qualidade do preparo intestinal, caracterizada pela presença de resíduos líquidos opacos e/ou fecais no cólon, provoca redução da taxa de detecção

de adenomas (TDA) em até 5% (Clark *et al.*, 2014). Essa redução corresponde a um paciente falso-negativo a cada 20 pacientes examinados, o qual, pelas recomendações atuais, seria rastreado novamente apenas após 10 anos. Sabe-se que até 8% dos casos de CCR que ocorrem nos primeiros 3 anos após um exame de colonoscopia decorrem de lesões perdidas previamente (Pullens e Siersema, 2014).

O preparo intestinal é, portanto, fundamental para que a colonoscopia seja efetiva e, pelas diretrizes atuais, é considerado indicador de qualidade em endoscopia (Barclay *et al.*, 2006; Jang e Chun, 2014; Pullens e Siersema, 2014). O objetivo é esvaziar o cólon e o reto de todo o material fecal a fim de permitir a adequada visualização da mucosa e a identificação de lesões iguais ou maiores que 5 mm (Lieberman *et al.*, 2000; Lieberman *et al.*, 2012; Clark *et al.*, 2014). Lesões maiores que 5 mm, que não estejam localizadas no sigmoide e no reto e que não tenham aparência de hiperplásico devem ser sempre ressecadas por normalmente se tratarem de lesões pré-neoplásicas (Rex *et al.*, 2002).

Os principais instrumentos validados para graduar a qualidade do preparo intestinal são as escalas de Aronchick [em inglês, *Aronchick scale* (AS)], Ottawa [em inglês, *Ottawa bowel preparation scale* (OBPS)] e Boston [em inglês, *Boston bowel preparation scale* (BBPS)]. A primeira, AS, quantifica a porcentagem global de mucosa visível que não esteja coberta por líquido ou fezes, antes da lavagem ou sucção, e confere um escore geral de 1 (excelente) a 5 (inadequado) para o preparo. A segunda, OBPS, além de avaliar a limpeza da mucosa por segmentos do cólon (direito, transversal e esquerdo), quantifica o volume de líquido remanescente antes da lavagem ou da sucção. Atribui escores, por segmento, de 0 (excelente) a 4 (inadequado) para a limpeza e de 0 (pouco) a 2 (muito) para o volume de líquido, os quais são somados para determinar o escore global e a qualidade do preparo. Já a

última, BBPS, avalia a qualidade do preparo intestinal após a lavagem e a sucção de todos os resíduos e fluídos possíveis e também utiliza escores por segmento do cólon (ascendente, transverso e esquerdo) para quantificar a limpeza, que variam de 0 (encontro de fezes formadas) a 3 (mucosa totalmente visível). É atualmente recomendada como a escala padrão por diminuir a subjetividade na descrição da qualidade do preparo e por ter boa correlação intra e interobservador (Kastenberg *et al.*, 2018). A Figura 2 exemplifica os preparos inadequado e adequado.

Figura 2 - Imagens obtidas por colonoscopia sob diferentes condições de preparo intestinal. A. Preparo em condições inadequadas, com resíduos fecais recobrando a mucosa e prejudicando a identificação de lesões. B. Preparo em condições adequadas, sem resíduos líquidos ou fecais, com visualização completa da mucosa

Os protocolos de preparo intestinal habitualmente associam modificações dietéticas e laxantes para, respectivamente, diminuir a formação de resíduos fecais e promover a limpeza mecânica do cólon (Johnson *et al.*, 2014; ASGE Standards of Practice Committee *et al.*, 2015). As modificações dietéticas consistem na ingestão de líquidos claros ou de dietas com baixo teor de fibras, como peixes, pão e arroz brancos, carnes, vegetais cozidos e frutas sem cascas e caroços, nos dias anteriores ao exame. O período mínimo de tempo recomendado para que haja redução da chance de preparo inadequado é o dia que antecede o exame (Hassan *et al.*, 2019).

As opções de laxantes, por sua vez, incluem medicamentos com diferentes princípios ativos e apresentações. As principais são o polietilenoglicol (PEG), o sulfato de sódio, o fosfato de sódio, o picossulfato de sódio mais citrato de magnésio (PSCM) e o manitol (Habr-Gama *et al.*, 1999; Bechtold *et al.*, 2016). Podem ser utilizados em diferentes posologias (dose, frequência e duração), associados ou não a medicações adjuvantes, como o bisacodil, ácido ascórbico e a simeticona (ASGE Standards of Practice Committee *et al.*, 2015).

A característica mais importante dos laxantes é a eficácia da limpeza. A qualidade do preparo impacta diretamente na avaliação da mucosa, no grau de dificuldade e execução do procedimento e na taxa de exames completos (Froehlich *et al.*, 2005; Rex *et al.*, 2002). O preparo intestinal, quando inadequado, responde por cerca de 25% dos casos de colonoscopias incompletas (Sidhu *et al.*, 2011) e também resulta na perda de lesões pré-malignas e no incremento dos custos relacionados à repetição do procedimento (Harewood *et al.*, 2003; Lebwohl *et al.*, 2011).

A busca pelo laxante ideal, capaz de remover todo o material fecal do cólon de maneira rápida, sem provocar alterações macroscópicas ou histológicas da mucosa e sem causar qualquer desconforto ou distúrbio hidroeletrolítico ao paciente, resultou nas diferentes opções de medicamentos (Wexner *et al.*, 2006). Nenhum contempla todas as características ideais e o preparo intestinal ainda se apresenta como uma das causas mais frequentes de rejeição dos pacientes à realização de colonoscopias de rastreamento (Jang e Chun, 2014).

Na América do Norte e na Europa, o PEG é um dos mais utilizados por sua efetividade e segurança. Tornou-se o principal laxante em uso após os relatos de insuficiência renal aguda desencadeada pelas soluções de fosfato de sódio no preparo

intestinal (Caldera e Selby, 2011). O grande volume de solução a ser ingerido (até 4 litros) se apresenta com uma de suas principais desvantagens, por reduzir a tolerabilidade e provocar eventos adversos, como náuseas e vômitos (Fordtran e Hofmann, 2017).

Como alternativa de menor volume, um laxante cada vez mais utilizado é o PSCM. Estudos clínicos para avaliar o seu desempenho em relação aos demais têm sido mais frequentes nos últimos 10 anos. Três metanálises que compararam o PSCM e PEG foram realizadas (Tan e Tjandra, 2006; Belsey *et al.*, 2012; Jin *et al.*, 2016). Apesar de apresentar elevada tolerabilidade e boa segurança preparo intestinal, os resultados de eficácia do PSCM são conflitantes entre os principais ensaios clínicos (Rex *et al.*, 2013, Pohl *et al.*, 2015).

No Brasil, um dos laxantes mais utilizados é o manitol, por sua boa relação custo-benefício (Cortes *et al.*, 2018). Trata-se de um poliálcool derivado da manose, administrado em solução hipertônica por via oral. Apesar de ter eficácia semelhante ao PEG para o preparo intestinal, apresenta menor tolerabilidade, aceitabilidade e segurança, o que restringe seu uso (Vieira *et al.*, 2012). Devido aos relatos de explosão de cólon e distúrbios hidroeletrólíticos severos, o manitol foi proscrito para preparo intestinal na América do Norte e na Europa (La Brooy *et al.*, 1981; Miki *et al.*, 2008).

Considerando a importância do preparo intestinal para efetividade da colonoscopia e os riscos de eventos adversos associados ao uso do manitol e das soluções sulfatadas, devem ser adotados outros laxantes que estejam disponíveis no contexto brasileiro, como o picossulfato de sódio mais citrato de magnésio e o polietilenoglicol. A escolha da melhor opção deve ser baseada nas evidências da literatura.

1.1 Picossulfato de Sódio mais Citrato de Magnésio

O picossulfato de sódio mais citrato de magnésio (PSCM) é um laxativo com duplo mecanismo de ação (estimulante e osmótico). O picossulfato de sódio é uma pró-droga hidrolisada pelas bactérias do cólon no metabólito ativo 4,40-dihidroxi-difenil- (2-piridil) metano, que provoca aumento da frequência e da intensidade da peristalse no cólon (Hoy *et al.*, 2009). Já o citrato de magnésio promove a retenção de fluídos no lúmen intestinal por ação osmótica, e consequentemente, estimula a peristalse (ASGE Standards of Practice Committee *et al.*, 2015).

Os estudos iniciais das propriedades laxativas do picossulfato de sódio ocorreram nos anos de 1970 (Ritschel, 1974; Jauch *et al.*, 1975; Rosengren e Aberg, 1975). No início dos anos de 1980, estudos clínicos avaliaram sua aplicação, de forma isolada ou em associação com o citrato de magnésio, como alternativa aos preparos com soluções orais ou enemas de água filtrada antes da realização de enemas baritados (Fork *et al.*, 1982; Hughes *et al.*, 1983).

Embora o PSCM seja utilizado há vários anos no Reino Unido e na Austrália, principalmente para preparo intestinal em crianças, são recentes os grandes ensaios clínicos randomizados (ECRs) avaliando sua eficácia e tolerabilidade (Katz *et al.*, 2013; Rex *et al.*, 2013). Nesses estudos, o PEG é a principal solução utilizada como comparação, porém outras medicações (como o sulfato de sódio e o manitol) têm sido também utilizadas (Sipe *et al.*, 2013; de Moura *et al.*, 2016).

O sal composto pelo picossulfato de sódio e citrato de magnésio foi chamado nos estudos clínicos iniciais de Salax e, posteriormente, popularizado como Picolax (Hughes *et al.*, 1983). Cada sachê da medicação contém 10 mg de picossulfato de sódio e 15,5 g de citrato de magnésio, e deve ser dissolvido em 150 mL de água. O preparo é geralmente feito pela ingestão de duas doses com intervalo de tempo de 6 horas entre elas (Hoy *et al.*, 2009).

Apesar de provocar menos sintomas gastrointestinais que os outros laxantes, a retenção de fluídos no lúmen intestinal desencadeada pelo PSCM pode provocar desidratação e distúrbios hidroeletrólíticos importantes, mesmo com ingesta hídrica adicional (Hoy *et al.*, 2009; Katz *et al.*, 2013; Rex *et al.*, 2013). É recomendado que pacientes idosos, com doença renal ou em uso de medicações que alterem a função renal evitem utilizá-lo pelo maior risco de eventos adversos (Hoy *et al.*, 2009; ASGE Standards of Practice Committee *et al.*, 2015).

1.2 Polietilenoglicol

O polietilenoglicol é um polímero inerte, de alto peso molecular, formulado a partir do óxido de etileno. As soluções de polietilenoglicol (PEG) são soluções eletrólíticas balanceadas, isosmóticas e não fermentativas, que atravessam o trato gastrointestinal sem provocar absorção ou secreção. O efeito laxativo é exercido pela ingestão de grande volume de solução (cerca de 4 litros), que provoca a irrigação do cólon e a remoção dos resíduos, possibilitando a obtenção de preparos intestinais de alta qualidade (ASGE Standards of Practice Committee *et al.*, 2015).

São os laxantes mais estudados desde a introdução, por Davis *et al.* (1980), da solução eletrólítica balanceada para preparo intestinal, denominada de Golytely. Passaram a ser as mais utilizadas desde 2008, após os relatos de insuficiência renal aguda associada às soluções de fosfato de sódio, até então, as mais utilizadas (Caldera e Selby, 2011).

Os estudos clínicos iniciais demonstraram a segurança e a eficácia da solução de polietilenoglicol para o preparo intestinal, sem evidências de sobrecarga hídrica ou depleção de volume intravascular, desequilíbrio eletrólítico sérico ou alterações da histologia da mucosa do cólon (Goldman e Reichelderfer, 1982).

Além de eficácia semelhante ao preparo intestinal padrão da época (citrato de magnésio na véspera e enemas de água filtrada antes do procedimento), a solução de polietilenoglicol apresentava maior desejo de repetição de preparo (Thomas *et al.*, 1982). As soluções de PEG foram então rapidamente adotadas e a ingestão de 4 L da solução considerado o preparo intestinal padrão (Fordtran e Hofmann, 2017).

São soluções de preparo intestinal consideradas muito seguras, inclusive em crianças, idosos, hepatopatas, nefropatas, cardiopatas e portadores de doença inflamatória intestinal. No entanto, a pouca palatabilidade (sabor salgado e odor desagradável) e o grande volume a ser ingerido são associados a incidência de eventos adversos (como distensão abdominal, cólicas, náuseas e vômitos) e à redução da ingestão completa do preparo em cerca de 5% a 15% dos pacientes (Hassan *et al.*, 2013; Johnson *et al.*, 2014; Parra-Blanco *et al.*, 2014).

O desenvolvimento de soluções isentas de sulfato melhorou a palatabilidade do PEG e a associação com medicações adjuvantes (como o ácido ascórbico) possibilitou a o desenvolvimento dos regimes de baixo volume (ingestão de até 2 L de solução), com eficácia semelhante e melhor tolerabilidade do que os regimes tradicionais (ASGE Standards of Practice Committee *et al.*, 2015).

1.3 Justificativa

As metanálises de ECRs são os mais altos níveis de evidência na literatura científica (Burns *et al.*, 2011). Consistem na combinação dos resultados dos estudos existentes identificados por revisão sistemática e na análise do efeito global das intervenções sobre determinados desfechos (Moher *et al.*, 2009).

Entre as metanálises que compararam o PSCM e o PEG para preparo intestinal (Tan e Tjandra, 2006; Belsey *et al.*, 2012; Jin *et al.*, 2016), a maior e mais recente delas (Jin *et al.*, 2016) não observou diferença estatística em relação à eficácia, mas reportou uma tendência de superioridade do PEG ao identificar redução numérica do risco de preparos inadequados (RR 0,93, IC 95% 0,86-1,01, $p = 0,07$).

Os resultados obtidos por Jin *et al.* (2016) são, todavia, discutíveis devido à viés decorrente dos critérios de elegibilidade utilizados, que permitiram a inclusão de estudos com pacientes em condições distintas (ambulatoriais e internados) e a comparação de regimes de preparo diferentes. A possível distorção gerada pelos critérios de inclusão mais abrangentes e a produção de resultados limítrofes impossibilitam a extrapolação clínica para pacientes adultos ambulatoriais.

Considerando então a existência de ECRs que comparam PSCM e PEG e a falta de evidência diante do exposto, foi proposta esta metanálise para orientar a escolha de um dos dois laxantes para a realização do preparo intestinal para colonoscopias eletivas em pacientes adultos ambulatoriais.

2 OBJETIVO

Comparar o PSCM e o PEG para o preparo intestinal em pacientes adultos candidatos a colonoscopia eletiva ambulatorial em relação a: a) eficácia do preparo; b) tolerabilidade ao preparo; c) taxa de eventos adversos relacionados ao preparo; d) taxa de detecção de pólipos; e, e) taxa de detecção de adenomas.

3 MÉTODOS

A metodologia de revisão sistemática e metanálise neste estudo seguiu as recomendações dos Itens de Relatório Preferidos para Revisões Sistemáticas e Metanálises [do inglês, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA)] (Liberati *et al.*, 2009; Shamseer *et al.*, 2015). O estudo foi previamente aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Protocolo de Pesquisa nº 284/16, Anexo A).

3.1 Protocolo e Registro

As estratégias de busca, seleção e análise foram pré-especificadas e documentadas em um protocolo no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas [do inglês, *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO)] do Centro de Revisões e Disseminação (do inglês, *Centre for Reviews and Dissemination*) da Universidade de York, Inglaterra (registro CRD42016050059, Anexo B).

3.2 Critérios de Elegibilidade

Os critérios de elegibilidade foram elaborados a partir da estratégia PICOS, que representa um acrônimo para pacientes (P), intervenção (I), comparação (C), resultados (do inglês, *outcomes* - O) e tipos de estudo (do inglês, *study design* -S). Apenas ECRs com texto completo publicado foram incluídos, sem restrição de idioma ou período. Os sujeitos incluídos foram pacientes adultos ambulatoriais submetidos a preparo intestinal para colonoscopia eletiva. Os estudos incluídos compararam o PSCM e o PEG. Os critérios de exclusão foram: inclusão de pacientes internados, populações com comorbidades específicas, associação de diferentes produtos para o preparo intestinal, associação com enema ou enteroclise (preparos retrógrados) e ausência de restrições dietéticas na véspera. Os desfechos primários foram eficácia do preparo intestinal e tolerabilidade ao preparo, e os secundários foram taxa de eventos adversos, taxa de detecção de pólipos e taxa de detecção de adenomas.

3.3 Fontes de Informação

As seguintes bases eletrônicas de dados foram utilizadas: *Medical Literature and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Excerpta Medica dataBASE* (EMBASE), *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL) [via Elton Bryson Stephens Company (EBSCO)], *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (COCHRANE/CENTRAL), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) [via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)], Base de dados da Elsevier (Scopus) e literatura cinzenta (referências bibliográficas dos estudos).

3.4 Busca

As estratégias de busca foram elaboradas e testadas por dois autores (Rocha RSP e Bernardo WM) e revisadas por um terceiro autor (Moura EGH) para obter elevada sensibilidade nos bancos de dados. Não foram aplicados limites para país, ano de publicação ou idioma. A última atualização da busca ocorreu em 15 de janeiro de 2020. A principal estratégia de busca foi elaborada no MEDLINE, por meio de descritores indexados na ferramenta de busca do PubMed representados pelos Medical Subject Headings (MeSH) Terms, e orientou a busca nas demais bases. A estratégia utilizada foi:

(colonoscopy OR colonoscopies OR bowel preparation OR bowel prep* OR bowel cleansing OR bowel clean* OR colon preparation OR colon prep* OR colon cleansing OR colon clean*) AND (sodium picosulfate OR sodium picosulphate OR picosulfate OR picosulphate) AND (polyethylene OR polyethylene glycol OR polyethylene glycols OR polyethylene glicol OR polyethylene glicols) AND random*

3.5 Seleção dos Estudos

A avaliação de elegibilidade e a seleção dos estudos foram também realizadas por dois autores (Rocha RSP e Bernardo WM) e divergências resolvidas em consenso com um terceiro autor (Moura EGH).

Após a busca, os registros duplicados foram excluídos e os restantes avaliados pelo título e pelo resumo. Aqueles que atenderam a qualquer critério de exclusão foram eliminados e os remanescentes que não apresentaram texto completo disponível foram também excluídos. Por fim, os estudos foram avaliados pelo texto completo e aqueles que preencheram os critérios de elegibilidade foram incluídos na metanálise caso permitissem a extração de resultados.

3.6 Processo de Coleta de Dados

Os dados disponíveis em textos, gráficos, quadros ou tabelas foram extraídos por dois autores independentes (Rocha RSP e Bernardo WM) utilizando um formulário previamente definido e apresentados em tabelas. Os dados exibidos em porcentagem foram convertidos para frequência. Se não correspondesse a número inteiro, a frequência foi arredondada para o próximo inteiro imediatamente superior. Eventuais discordâncias foram resolvidas em consenso com um terceiro autor (Moura EGH).

3.7 Descrição dos Desfechos Avaliados

Os seguintes dados foram coletados de cada estudo:

- a) Eficácia (sucesso no preparo intestinal): definido como o número de pacientes com preparo bem-sucedido pelo estudo ou por score ou escala de avaliação como “excelente, adequado, bom ou limpo”.
- b) Tolerabilidade: definida como o número de pacientes que toleraram a ingestão do preparo intestinal por completo ou conforme estabelecido pelo estudo como mínimo aceitável.
- c) Taxa de eventos adversos (TEA): definida como o número de pacientes acometidos por pelo menos um evento adverso em relação ao número total de pacientes do grupo.
- d) Taxa de detecção de pólipos (TDP): definida como o número de pacientes com pelo menos um pólipo detectado durante a colonoscopia em relação ao número total de pacientes do grupo.

- e) Taxa de detecção de adenoma (TDA): definida como o número de pacientes com pelo menos um adenoma detectado durante a colonoscopia em relação ao número total de pacientes do grupo.

3.8 Análise Individual do Risco de Viés nos Estudos

Como o efeito de tratamento dos estudos pode variar devido aos vieses de seleção, desempenho, detecção e atrito, foi realizada a avaliação da qualidade metodológica de cada estudo por dois autores independentes (Rocha RSP e Bernardo WM). A escala de Jadad foi a ferramenta adotada e considera a adequação da randomização, a adequação do cegamento e a descrição das perdas para determinação da qualidade dos ensaios clínicos (Jadad *et al.*, 1996). A pontuação varia entre 0 a 5 pontos, sendo os estudos de alta qualidade metodológica aqueles com 3 ou mais pontos (Figura 3).

Figura 3 - Adaptação da Escala de Jadad em fluxograma para avaliação do risco de vieses em ensaios clínicos randomizados

3.9 Medidas de Síntese

A metanálise foi realizada pela obtenção da diferença de risco (DR) para cada desfecho de variáveis categóricas com intervalos de confiança (IC) de 95%. A diferença foi considerada significativa para o intervalo de confiança que não englobou o valor 0 e para $p < 0,05$. Foram também calculados o número necessário para tratar [do inglês, *number needed to treat* (NNT)] e/ou causar dano [do inglês, *number needed to harm* (NNH)] para cada resultado com diferença estatística.

3.10 Métodos Planejados para as Análises

O software escolhido para executar a metanálise foi o Review Manager 5 (RevMan 5) versão 6.1 (da *Cochrane Collaboration*, 2015). Foram utilizados preferencialmente os dados dos estudos por intenção de tratamento (IT). Dados por protocolo (PP) foram empregados somente na ausência de dados por IT.

As metanálises utilizaram o método de Mantel-Haenszel (MH) com modelos de efeito fixo (EF) e de efeitos randômicos/aleatórios (ER) (Higgins e Green, 2011). A heterogeneidade foi avaliada pelo teste Q de Cochrane (valor p), que examina a hipótese nula de que os estudos avaliam o mesmo efeito, e pelo teste de Higgins (I^2), que quantifica a inconsistência entre os estudos e descreve, em porcentagem, a variabilidade nas estimativas de efeito que se deve à heterogeneidade. Um valor de I^2 menor do que 50% foi adotado como ausência de heterogeneidade significativa entre os estudos, enquanto um valor maior ou igual a 50% como presença de heterogeneidade significativa (Higgins *et al.*, 2003).

O modelo de efeito fixo foi utilizado na presença de heterogeneidade nula ou não significativa ($I^2 < 50\%$), quando se considerou que o tamanho do efeito verdadeiro não diferiu entre os estudos. O modelo de efeitos randômicos (ou aleatórios) foi adotado para um valor de I^2 igual ou superior a 50%, quando se considerou que o tamanho do efeito verdadeiro variou de um estudo para outro.

3.11 Análise Global do Risco de Vieses entre os Estudos

Os riscos de vieses de publicação entre os estudos foram avaliados por uma ferramenta de diagnóstico gráfico denominada Gráfico de Funil (do inglês, *funnel plot*). Para cada estudo, o efeito do tratamento foi plotado contra a medida da precisão do estudo (representada pelo inverso do seu erro padrão) e a simetria do gráfico de dispersão avaliada pelo teste de Egger (Egger *et al.*, 1997).

A assimetria do gráfico de funil sugere a presença de viés de publicação (ausência de publicação de estudos de baixa precisão que tenham resultados negativos ou não significativos), viés metodológico ou então heterogeneidade verdadeira entre os estudos menores e maiores.

3.12 Análises Adicionais

Na presença da assimetria do gráfico de funil ou de heterogeneidade significativa ($I^2 \geq 50\%$), foram realizadas análises de sensibilidade para explorar como os resultados das metanálises mudariam sob diferentes hipóteses (Copas e Shi, 2000). A heterogeneidade pode decorrer de um efeito de intervenção notadamente diferente entre os estudos ou de uma influência indevida nos resultados por algum estudo, o qual ao ser identificado é denominado *outlier* (do inglês, fora de série).

A medida da inconsistência e a simetria do gráfico de funil foram analisadas antes e depois da remoção de cada estudo da metanálise para identificar o responsável pela heterogeneidade entre os estudos (o estudo *outlier*). Quando houve redução da inconsistência para menos de 50%, foi optado por utilizar a estimativa do efeito de intervenção corrigida (sem o estudo *outlier*). Nos casos em que não houve redução da inconsistência, a heterogeneidade foi considerada verdadeira e todos os estudos mantidos. Sendo assim, nas situações em que houve necessidade de análises de sensibilidade, a interpretação dos resultados foi realizada com maior cautela.

As análises de subgrupo foram realizadas para as variáveis que sabidamente poderiam influenciar no tamanho do efeito, sendo elas:

- a) Tipo de regime de preparo intestinal:
 - Ingestão total na véspera ao exame (subgrupo denominado “Preparo no dia anterior”).
 - Ingestão fracionada na véspera e no mesmo dia do exame (denominado “Preparo fracionado”).
 - Ingestão de acordo com o intervalo de tempo até a colonoscopia (denominado “Preparo ajustado pelo intervalo de tempo”).

- Diferentes regimes de PSCM e de PEG em comparação (denominado “Regimes de preparo diferentes”).

b) Volume de solução de polietilenoglicol:

- Baixo volume: até 2 L de solução (subgrupo denominado “PEG de baixo volume”), e;
- Alto volume: mais de 2 L de solução (denominado “PEG de alto volume”).

c) Recomendações dietéticas na véspera:

- Dieta líquida ou líquidos claros (“Dieta líquida”).
- Dieta pobre em resíduos ou com baixo teor de fibras (“Dieta de baixo de resíduos”).

4 RESULTADOS

4.1 Busca e Seleção dos Estudos

Foram identificados 859 registros por meio de busca nas bases de dados (72 na MEDLINE, 161 na EMBASE, 468 na Scopus, 138 na CENTRAL, 19 na CINAHL e 1 na LILACS) (Figura 4 e Apêndice A).

* Um estudo não permitiu a extração dos dados (Kojacky *et al.*, 2017).

Figura 4 - Fluxograma de busca e seleção dos estudos [Fonte: Adaptado de Moher *et al.* (2009)]

Após a remoção das duplicatas, restaram 590 registros que foram avaliados por título e resumo. Quatrocentos e cinco registros foram excluídos por preencherem algum dos critérios de exclusão. Dos 85 registros restantes, outros 34 foram excluídos por não apresentarem texto completo. Os textos completos dos 51 registros restantes foram examinados e 28 excluídos por diferentes motivos. Um estudo (Kojeky *et al.*, 2017) não permitiu a extração de dados e foi excluído da análise quantitativa. Ao final, foram incluídos 23 estudos na metanálise (Quadro 1).

Quadro 1 - Trabalhos avaliados pelo texto completo

#	Estudo	Inclusão na metanálise	Motivo
1	Ono <i>et al.</i> (1994)	Não	Combinação de laxantes diferentes
2	Saunders <i>et al.</i> (1995)	Não	Combinação de laxantes diferentes
3	Regev <i>et al.</i> (1998)	Sim	
4	Chilton <i>et al.</i> (2000)	Não	Combinação de laxantes diferentes
5	Worthington <i>et al.</i> (2008)	Não	Sem menção a restrições dietéticas
6	Turner <i>et al.</i> (2009)	Não	Inclusão de outras faixas etárias
7	Kao <i>et al.</i> (2011)	Sim	
8	Lawrance <i>et al.</i> (2011)	Sim	
9	Hosoe <i>et al.</i> (2012)	Não	Combinação de laxantes diferentes
10	Kojecký <i>et al.</i> (2012)	Não	Sem menção a idade e caráter ambulatorial do preparo
11	Katz <i>et al.</i> (2013)	Sim	
12	Lawrance <i>et al.</i> (2013)	Não	Coorte de outro estudo (Lawrence et al, 2011)
13	Manes <i>et al.</i> (2013)	Sim	
14	Rex <i>et al.</i> (2013)	Sim	
15	Voiosu <i>et al.</i> (2013)	Não	Sem menção ao caráter ambulatorial do preparo
16	Di Nardo <i>et al.</i> (2016)	Não	Inclusão de outras faixas etárias
17	Kang <i>et al.</i> (2014)	Sim	
18	Kim <i>et al.</i> (2014a)	Sim	
19	Kim <i>et al.</i> (2014b)	Sim	
20	Kojecky <i>et al.</i> (2014)	Não	Sem menção a idade
21	Leitao <i>et al.</i> (2014)	Sim	
22	Song <i>et al.</i> (2014)	Não	Combinação de laxantes diferentes
23	Gweon <i>et al.</i> (2015)	Não	Sem menção a restrições dietéticas
24	Jeon <i>et al.</i> (2015)	Sim	
25	Kim <i>et al.</i> (2015)	Sim	
26	Klare <i>et al.</i> (2015)	Não	Inclusão de pacientes internados
27	Manes <i>et al.</i> (2015)	Não	Pacientes com colite ulcerativa
28	Muñoz-Navas <i>et al.</i> (2015)	Não	Sem menção ao caráter ambulatorial do preparo
29	Munsterman <i>et al.</i> (2015)	Sim	
30	Pohl <i>et al.</i> (2015)	Sim	
31	Sahebally <i>et al.</i> (2015)	Não	Permitiu dieta normal na véspera
32	Yoo <i>et al.</i> (2015)	Sim	
33	Choi <i>et al.</i> (2016)	Não	Sem menção ao caráter ambulatorial do preparo
34	Heetun <i>et al.</i> (2016)	Não	Sem menção ao caráter ambulatorial do preparo
35	Kim <i>et al.</i> (2016)	Não	Combinação de laxantes diferentes
36	Ruiz Zavala <i>et al.</i> (2016)	Não	Sem menção ao caráter ambulatorial do preparo
37	Veizovic <i>et al.</i> (2016)	Não	Inclusão de outras faixas etárias
38	Voiosu <i>et al.</i> (2017)	Não	Permitiu dieta normal na véspera
39	Kojecky <i>et al.</i> (2017)	Não	Sem possibilidade de extração de dados
40	Kojecky <i>et al.</i> (2018)	Sim	
41	Dwyer <i>et al.</i> (2018)	Não	Combinação de laxantes diferentes
42	Cuffari <i>et al.</i> (2018)	Não	Inclusão de outras faixas etárias
43	Mathus-Vliegen <i>et al.</i> (2018)	Sim	
44	Munoz <i>et al.</i> (2018)	Sim	
45	Quaresma <i>et al.</i> (2018)	Sim	
46	Seo <i>et al.</i> (2018)	Sim	
47	Pisera <i>et al.</i> (2019)	Sim	
48	Kojecky <i>et al.</i> (2019)	Sim	
49	Rostom <i>et al.</i> (2019)	Sim	
50	Schreibe <i>et al.</i> (2019)	Não	Produto diferente (PEG NER1006)
51	Szaflarska-Popławska <i>et al.</i> (2019)	Não	Inclusão de outras faixas etárias

4.2 Características dos Estudos

Todos os 23 estudos selecionados foram ECRs, com texto completo disponível nas bases de dados, publicados entre os anos de 1998 e 2019, em inglês (21), espanhol (1) ou tcheco (1). Envolveram 10.304 sujeitos, de 18 a 86 anos de idade, submetidos a preparo domiciliar para colonoscopia eletiva em caráter ambulatorial. Os principais critérios de exclusão utilizados pelos estudos foram idade, insuficiência renal, insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio recente, histórico de obstipação, distúrbios gastrointestinais ou cólicos e cirurgia colorretal prévia (Quadro 2).

Quadro 2 - Características dos ECRs selecionados

Estudo	Nº de centros e País	População	Intervenção ^{1,2} (IT/PP)	Comparação ^{1,2} (IT/PP)	Desfechos
Regev <i>et al.</i> , 1998	1 Israel	29 a 86 a IT: 68 PP: 68	Pico-Salax (1+1+1) / 0 sachês + (200/h por 16h) / 0 mL de água + dieta líquida (1 d) 39 / 39	New-Meroken® 3 / 0 L + dieta líquida (1 d) 29 / 29	Qualidade do preparo intestinal Intubação cecal Desconforto geral Ingestão da medicação Eventos adversos
Kao <i>et al.</i> , 2011	1 Canadá	18 a 75 a IT: 834 PP: 790	PSCM (1+1+CM) / 0 sachês para procedimento pela manhã ou PSCM (1+1) / CM sachês para procedimento à tarde + líquidos adicionais + dieta líquida (1 d) 194 / 194 NaP 45 / 45 / 0 mL para procedimento pela manhã ou NaP 0 / 45 / 45 mL para procedimento à tarde + líquidos adicionais + dieta líquida (1 d) 164 / 164	PEG 4 / 0 L para procedimento pela manhã ou PEG 2 / 2 L para procedimento à tarde + líquidos adicionais + dieta líquida (1 d) 218 / 210 PEG 2 / 0 L + bisacodil 20 / 0 mg para procedimento pela manhã ou PEG 0 / 2 L + bisacodil 20 / 0 mg para procedimento à tarde + líquidos adicionais + dieta líquida (1 d) 214 / 210	Qualidade do preparo intestinal Qualidade do preparo intestinal de acordo com o intervalo de tempo Tolerabilidade Aderência Horas de sono Desejo de reutilização Segurança Colite isquêmica

continua

continuação

Estudo	Nº de centros e País	População	Intervenção ^{1,2} (IT/PP)	Comparação ^{1,2} (IT/PP)	Desfechos
Lawrence <i>et al.</i> , 2011	1 Austrália	18 a 75 a	Pico® (1+1) / 0 sachês para procedimento pela manhã ou Pico 1/1 sachês para procedimento à tarde + líquidos adicionais	ColonLyte® 4 / 0 L para procedimento pela manhã ou ColonLyte® 4 / 0 L para procedimento à tarde + dieta de resíduos mínimos (2 d) + líquidos claros (1 d)	Qualidade do preparo intestinal
		IT: 634 PP: 625	+ dieta de resíduos mínimos (2 d) + líquidos claros (1 d) 171 / 169 CB fleet® (45+45) / 0 mL + (750+750) / 0 mL de água para procedimento pela manhã ou CB fleet® 45 / 45 mL + 750 / 750 mL de água para procedimento à tarde + dieta de resíduos mínimos (2 d) + líquidos claros (1 d) 179 / 177	284 / 279	Ingestão da medicação
					Inflamação da mucosa
Katz <i>et al.</i> , 2013	12 Estados Unidos	18 a 80 a	Prepopik® (1+1) / 0 sachês + (1200+720) / 0 mL de líquidos	Half-Lytely e bisacodil Tablets® 2 / 0 L + 10 / 0 mg bisacodil	Qualidade do preparo intestinal
		IT: 603 PP: 598	+ dieta líquida (1 d) 300 / 296	+ dieta líquida (1 d) 303 / 302	Aceitação Tolerabilidade Ingestão da medicação Facilidade de uso Experiência geral Sabor Desejo de reutilização Eventos adversos

continua

continuação

Estudo	Nº de centros e País	População	Intervenção ^{1,2} (IT/PP)	Comparação ^{1,2} (IT/PP)	Desfechos
Manes <i>et al.</i> , 2013	3 Itália	18 a 85 a IT: 293 PP: 285	CitraFleet® (1+1) / 0 sachês + 3 / 0 L de líquidos para procedimento pela manhã ou CitraFleet® 1 / 1 sachês + 1,5 / 1,5 L de líquidos para procedimento à tarde + dieta de baixo teor de fibras (3 d) 145 / 140	Moviprep® 2 / 0 L + 1 / 0 L de líquidos para procedimento pela manhã ou Moviprep® 1 / 1 L + 500 / 500 mL de líquidos para procedimento à tarde + dieta de baixo teor de fibras (3 d) 148 / 145	Qualidade do preparo intestinal Qualidade do preparo intestinal do cólon direito Pólipos detectados Aceitação Tolerabilidade Adesão Eventos adversos
Rex <i>et al.</i> , 2013	10 Estados Unidos	18 a 80 a IT: 608 PP: 601	Prepik® 1 / 1 sachês + 1200 / 720 mL de líquidos + dieta líquida (1 d)	Half-Lytely e bisacodil Tablets® 2 / 0 L + bisacodil 10 / 0 mg + dieta líquida (1 d)	Qualidade do preparo intestinal Aceitação Tolerabilidade Facilidade de uso Ingestão da medicação Sabor Desejo de reutilização da medicação Eventos adversos Colonoscopia prévia
Kang <i>et al.</i> , 2014	1 Coreia do Sul	18 a ou mais IT: 197 PP: 197	Picolight® 0 / (1+1) + 0 / ≥1 L de água + dieta de baixo teor de fibras (3 d) 98 / 98	Colyte® 2 / 2 L + dieta de baixo teor de fibras (3 d) 99 / 99	Qualidade do preparo intestinal Tolerabilidade Eventos adversos Quantidade de sono TDP TDA

continua

continuação

Estudo	Nº de centros e País	População	Intervenção ^{1,2} (IT/PP)	Comparação ^{1,2} (IT/PP)	Desfechos
Kim <i>et al.</i> , 2014a	1 Coreia do Sul	18 a 80 a	Picolight (1+1) / 0 sachês + 2L de água	PEG padrão 4 / 0 L	Aceitação
		IT: 194	+ bisacodil 10 / 0 mg	+ bisacodil 10 / 0 mg	Aderência às instruções
		PP: 184	+ dieta de baixo teor de fibras – ZeroCol (1 d)	+ dieta semi-líquida (1 d)	Qualidade do preparo intestinal
					Eventos adversos
Kim <i>et al.</i> , 2014b	1 Coreia do Sul	18 a 75 a	97 / 94 PSCM 1 / 1 sachês + 1 / 1 L de líquidos	97 / 90 PEG 0 / 4 L	Desejo de reutilização da medicação
		IT: 200	+ dieta de baixo teor de fibras (3 d)	+ dieta de baixo teor de fibras (3 d)	Qualidade do preparo intestinal
		PP: 200	50 / 50 PSCM (1+1) / 1 sachês + (1+1) / 1 L de líquidos	50 / 50 PEG 2 / 2 L	Aderência
					Ingestão da medicação
Leitao <i>et al.</i> , 2014	3 Noruega	18 a 80 a	50 / 50 CitraFleet® 1 / 1 sachês + 2 / 2 L de água	+ dieta de baixo teor de fibras (3 d)	Tolerabilidade
		IT: 368	+ dieta de baixo teor de fibras (3 d)	+ dieta de baixo teor de fibras (3 d)	Sabor
		PP: 368	179 / 179 + dieta sem grãos (7 d) e líquidos claros após almoço	50 / 50 Endofalk® 2 / 1L + 0 / 1 L de líquidos + dieta sem grãos (7 d) e líquidos claros após almoço	Alterações bioquímicas
					Eventos adversos
					Qualidade do preparo intestinal
					Tolerabilidade
					Aderência
					TDP
					Tempo de intubação cecal
					Intubação cecal

continua

continuação

Estudo	Nº de centros e País	População	Intervenção ^{1,2} (IT/PP)	Comparação ^{1,2} (IT/PP)	Desfechos
Jeon <i>et al.</i> , 2015	1 Coreia do Sul	20 a 80 a IT: 430 PP: 388	Picolight powder® (1+1) / 1 sachês + (1+1) / 1 L de água + dieta de baixo teor de fibras (3 d) 215 / 195	Coolprep powder® 1 / 1 L + 500 / 500 mL de água + dieta de baixo teor de fibras (3 d) 215 / 193	Qualidade do preparo intestinal Intubação cecal Tempo de avaliação TDA TDP Tolerabilidade Satisfação Eventos adversos
Kim <i>et al.</i> , 2015	13 Coreia do Sul	20 a 75 a IT: 387 PP: 365	Picolight powder® 1 / 1 sachê + 2/2 L de água + bisacodil 10 / 0 mg + dieta de baixo teor de fibras (3 d) 193 / 181	PEG padrão 2 / 2 L + dieta de baixo teor de fibras (3 d) 194 / 184	Qualidade do preparo intestinal Satisfação Tolerabilidade Ingestão da medicação Facilidade de uso Sabor Desejo de reuso em nova colonoscopia Eventos adversos
Munsterman <i>et al.</i> , 2015	1 Holanda	18 a 80 a IT: 173 PP: 172	Picoprep® 1 / 1 sachês para procedimento pela manhã ou Picoprep® 1 / 1 sachês para procedimento à tarde + 2 / 2 L de água + dieta de baixo teor de fibras (2 d) 88 / 87	Kleanprep® 3 / 1 L para procedimento pela manhã ou Kleanprep® 2 / 2 L para procedimento à tarde + líquidos adicionais + dieta de baixo teor de fibras (2 d) 85 / 85	Qualidade do preparo intestinal Tolerabilidade

continua

continuação

Estudo	Nº de centros e País	População	Intervenção ^{1,2} (IT/PP)	Comparação ^{1,2} (IT/PP)	Desfechos
Pohl <i>et al.</i> , 2015	17 Alemanha	40 a 80 a IT: 399 PP: 398	CitraFleet® (1+1) / 0 sachês + 250mL / h de água após cada sachê + dieta com restrição de fibras (1 d) NR / 197	Moviprep® 1 / 1 L + 500 / 500 mL de líquidos + dieta com restrição de fibras (1 d) NR / 201	Eficácia Tolerabilidade TDP TDA Taxas de detecção de lesão plana, avançada e câncer
Yoo <i>et al.</i> , 2015	1 Coreia do Sul	18 a 80 a IT: 200 PP: 200	Picolight® 1 / 1 sachês + 1 / 1 L de água + dieta de baixo teor de fibras (3 d) 100 / 100	Coolprep® 1 / 1 L + 500 / 500 mL de água + dieta de baixo teor de fibras (3 d) 100 / 100	Qualidade do preparo intestinal Escore de bolhas Tolerabilidade Satisfação
Kojecky <i>et al.</i> , 2018	3 República Tcheca	18 a 99 a IT: 612 PP: 584 ou Picoprep® 1 / 1 sachês + 1 / 1 L de água 86 / 102	Picoprep® 2 / 0 sachês + 2L de água 92 / 102 Picoprep® 1 / 1 sachês + 1 / 1 L de água 86 / 102	Fortrans™ 4 / 0 L 94 / 102 Fortrans™ 3 / 1 L 87 / 102 Moviprep™ 2 / 0 L + 1 / 0 L de líquidos 96 / 102 Moviprep™ 1 / 1 + 0,5 / 0,5 L de líquidos	Duração do preparo Intervalo de tempo até a colonoscopia Qualidade do preparo intestinal

continua

continuação

Estudo	Nº de centros e País	População	Intervenção ^{1,2} (IT/PP)	Comparação ^{1,2} (IT/PP)	Desfechos
Mathus-Vliegen <i>et al.</i> , 2018	1 Holanda	> 18 anos	Picoprep® 1 / 1 sachê	Moviprep® 1,5 / 0,5 L para procedimento pela manhã, ou	Qualidade do preparo intestinal
		IT: 354	+ 2 / 2 L de fluidos	Moviprep® 1 / 1 L para procedimento à tarde	Intubação cecal
		PP: 337		+ 1 / 1 L de fluidos	Tempo de inserção
				+ bisacodil 10 / 0 / 0 mg	Tempo de retirada
			+ dieta de baixo teor de resíduos (3 d)	+ dieta de baixo teor de resíduos (3 d)	Deteção de pólipos
					Deteção de adenomas
			177 / 166	177 / 173	Eventos adversos
Muñoz <i>et al.</i> , 2018	1 Chile	18 a 70 a	PSCM 1+1 / 0 sachês	PEG 2 + 2 / 0 L	Qualidade do preparo intestinal
			+ 1250+750 / 0 mL de água		Tolerabilidade
		ITT: 257	OU	OU	Intubação cecal
			PSCM 1 / 1 sachês	PEG 2 / 2 L	Deteção de adenomas
			+ 1250 / 750 mL de água		
			+ dieta líquida clara (1 d)	+ dieta líquida clara (1 d)	
			117 / 66	139 / 123	
Quaresma <i>et al.</i> , 2018	1 Brasil	18 a ou mais	Picoprep® 1+1/0 sachê	Muvinalx® 2+2 / 0 L	Qualidade do preparo intestinal
		IT: 61	+ 1,5-2 L de água		Tempo de intubação
		PP: 61	+ dieta de baixo teor de fibras (3 d) e líquida (1 d)	+ dieta de baixo teor de fibras (3 d) e líquida (1 d)	Avaliação completa
			21/21	20/20	

continua

continuação

Estudo	Nº de centros e País	População	Intervenção1,2 (IT/PP)	Comparação1,2 (IT/PP)	Desfechos
Seo <i>et al.</i> , 2018	1 Coreia do Sul	18 a 80 a IT: 223 PP: 223	Picolight powder® 1+1/1 sachês + 1+1/1 L de água + dieta de baixo teor de fibras (3 d) e dieta líquida (1 d) 114	Coolprep powder® 1/1L + 500/500 mL de água + dieta de baixo teor de fibras (3 d) e dieta líquida (1 d) 109	Qualidade do preparo intestinal Intubação cecal Tempo de inserção Tempo de retirada Tolerabilidade Eventos adversos
Kojecky <i>et al.</i> , 2019	2 República Tcheca	> 18 a IT: 612 PP: 558	Picoprep® 1+1 / 0 sachê + 2 / 0 L líquidos ou Picoprep® 1 / 1 sachê + 1 / 1 L líquidos + dieta de baixo teor de resíduos (2 d) 204 / 191	Moviprep® 2 / 0 L ou Moviprep® 1 / 1 L + dieta de baixo teor de resíduos (2 d) 204 / 187	Qualidade do preparo intestinal Tolerância Eventos adversos
Pisera <i>et al.</i> , 2019	6 Polônia	55 a 62 a IT: 2456 PP: 2301	Citrafleet® 0 / 2 sachês ou Citrafleet® 1 / 1 sachê + 4 L de água + dieta de baixo teor de resíduos (1 d) 1249 / 1183	Fortrans® 4 / 0 L para procedimento sob sedação ou Fortrans® 2 / 2 L para procedimento sem sedação + dieta de baixo teor de resíduos (1 d) 1207 / 1174	Taxa de participação em colonoscopia Qualidade do preparo intestinal Taxa de detecção de lesões

continua

conclusão

Estudo	Nº de centros e País	População	Intervenção 1,2 (IT/PP)	Comparação 1,2 (IT/PP)	Desfechos
Rostom <i>et al.</i> , 2019	1 Canadá	18 a 74 a IT: 169 PP: 141	PSCM 1 + 1 / 0 sachê para procedimento antes da 10h 41 / 33 ou PSCM 1 / 1 sachê para procedimento após as 10h 47 / 38 + fluídos claros adicionais + dieta de baixo teor de resíduos (4 d) + + dieta de baixo teor de resíduos + líquidos claros após desjejum leve (1 d)	PEG 2 + 2 / 0 L para procedimento antes das 10h 41 / 34 ou PEG 2 / 2 L para procedimento após as 10h 40 / 36 + fluídos claros adicionais	Qualidade do preparo intestinal Horário da colonoscopia Tipo de preparo Tempo de preparo

(1) Nas colunas de intervenção e comparação, a barra oblíqua (/) separa dias diferentes e o sinal de adição (+) separa diferentes doses no mesmo dia. (2) Nas colunas de intervenção e comparação, o número de dias entre os parênteses representa a duração da dieta, incluindo a véspera do exame. IT: número de pacientes randomizados (intenção de tratamento), PP: número de pacientes por protocolo. NR: não reportado no texto completo. TDA: taxa de detecção de adenomas. TDP: taxa de detecção de pólipos.

Nove dos 23 estudos foram multicêntricos, mas envolveram apenas centros no mesmo país (nenhum deles foi multinacional). O maior dos estudos, Pisera *et al.* (2019), envolveu seis diferentes centros na Polônia e 2.163 sujeitos submetidos a colonoscopia. A Coreia do Sul foi o principal país de origem dos estudos, com sete ensaios clínicos, seguida pelos Estados Unidos, Holanda e República Tcheca, com dois estudos cada. Os demais estudos originaram-se de diferentes países, um deles tendo sido realizado no Brasil (Quaresma *et al.*, 2018).

As marcas de laxantes de picossulfato de sódio mais citrato de magnésio (PSCM) utilizadas foram CitraFleet[®], Pico[®], Pico-Salax[®], Picolax[®], Picoprep[®], Picolight pó[®] e Prepopik[®], enquanto as de polietilenoglicol (PEG) foram Colyte[®], ColonLytely[®], Coolprep powder[®], Endofalk[®], Half-Lytely[®], Kleanprep[®], Moviprep[®], New Meroken[®] e FortransTM.

Seis estudos comparam regimes de preparo no dia anterior (Regev *et al.*, 1998; Katz *et al.*, 2013; Kim *et al.*, 2014a; Kojecky *et al.*, 2018; Quaresma *et al.*, 2018; Kojecky *et al.*, 2019) enquanto dez estudos compararam regimes de preparo fracionado (Kim *et al.*, 2014b; Leitao *et al.*, 2014; Jeon *et al.*, 2015; Kim *et al.*, 2015; Munsterman *et al.*, 2015; Yoo *et al.*, 2015; Kojecky *et al.*, 2018; Mathus-Vliegen *et al.*, 2018; Seo *et al.*, 2018; Kojecky *et al.*, 2019). Nenhum dos estudos incluídos comparou regimes de preparo exclusivamente no mesmo dia. Cinco estudos compararam os preparos ajustados pelo intervalo de tempo até a colonoscopia (Kao *et al.*, 2011; Lawrance *et al.*, 2011; Manes *et al.*, 2013; Muñoz *et al.*, 2018; Rostom *et al.*, 2019) enquanto cinco estudos compararam regimes de preparo diferentes (Rex *et al.*, 2013; Kang *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2014b; Pohl *et al.*, 2015; Pisera *et al.*, 2018).

Dois diferentes adjuvantes foram utilizados em seis estudos. Cinco estudos utilizaram bisacodil associado ao PEG (Kao *et al.*, 2011; Katz *et al.*, 2012; Rex *et al.*, 2013; Kim *et al.*, 2014; Mathus-Vliegen *et al.*, 2018), enquanto dois estudos associado ao PSCM (Kim *et al.*, 2014a; Kim *et al.*, 2015). O citrato de magnésio também foi utilizado separado do picossulfato de sódio em um estudo (Kao *et al.*, 2011).

Todos os estudos consideraram restrições dietéticas para o preparo intestinal que variaram entre um dia e uma semana de duração. Entre os nove estudos que utilizaram dieta líquida na véspera, Lawrence *et al.* (2011), Quaresma *et al.* (2018), Seo *et al.* (2018) e Rostom *et al.* (2019) associaram também dietas de baixo teor de resíduos, respectivamente, por mais um, dois, dois e três dias adicionais (Regev *et al.*, 1998; Kao *et al.*, 2011; Lawrence *et al.*, 2011; Katz *et al.*, 2013; Rex *et al.*, 2013; Muñoz *et al.*, 2018; Quaresma *et al.*, 2018; Seo *et al.*, 2018; Rostom *et al.*, 2019). Os demais quatorze estudos fizeram uso de dietas com baixo teor de resíduos ou pobre em fibra por períodos que variaram de um a sete dias antes (Manes *et al.*, 2013; Kang *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2014a; Kim *et al.*, 2014b; Jeon *et al.*, 2015; Kim *et al.*, 2015; Leitao *et al.*, 2014; Munsterman *et al.*, 2015; Pohl *et al.*, 2015; Yoo *et al.*, 2015; Kojecky *et al.*, 2018; Mathus-Vliegen *et al.*, 2018; Pisera *et al.*, 2018; Seo *et al.*, 2018; Kojecky *et al.*, 2019). A maioria deles (oito estudos) adotou a restrição dietética pelo período de três dias.

4.3 Desfechos Avaliados pelos Estudos

Vinte e dois estudos avaliaram a eficácia do preparo intestinal medida por cinco diferentes escalas de preparo: escala de 4 categorias (Regev *et al.*, 1998; Quaresma *et al.*, 2018), escala de Aronchick (Katz *et al.*, 2013; Rex *et al.*, 2013; Kim *et al.*, 2014a; Kim *et al.*, 2014b; Yoo *et al.*, 2015; Kojecky *et al.*, 2018; Seo *et al.*, 2018; Kojecky *et al.*, 2019), escala de preparo intestinal de Boston (Manes *et al.*, 2013; Jeon *et al.*, 2015; Kim *et al.*, 2015; Munsterman *et al.*, 2015; Yoo *et al.*, 2015; Muñoz *et al.*, 2018; Mathus-Vliegen *et al.*, 2018; Pisera *et al.*, 2019), escala de Harefield (Yoo *et al.*, 2015) e escala de preparo intestinal de Ottawa (Kao *et al.*, 2011; Lawrance *et al.*, 2011; Rex *et al.*, 2013; Kang *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2014b; Rostom *et al.*, 2019).

A tolerabilidade foi avaliada em 13 estudos (Regev *et al.*, 1998; Lawrance *et al.*, 2011; Katz *et al.*, 2013; Manes *et al.*, 2013; Rex *et al.*, 2013; Kang *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2014a; Kim *et al.*, 2014b; Leitao *et al.*, 2014; Jeon *et al.*, 2015; Kim *et al.*, 2015; Seo *et al.*, 2018; Pisera *et al.*, 2019), a taxa de eventos adversos em 15 estudos (Regev *et al.*, 1998; Katz *et al.*, 2013; Manes *et al.*, 2013; Rex *et al.*, 2013; Kang *et al.*, 2014; Leitao *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2014a; Jeon *et al.*, 2015; Kim *et al.*, 2015; Pohl *et al.*, 2015; Seo *et al.*, 2018; Mathus-Vliegen *et al.*, 2018), taxa de detecção de pólipos em sete (Manes *et al.*, 2013; Kang *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2014; Leitao *et al.*, 2014; Jeon *et al.*, 2015; Pohl *et al.*, 2015; Seo *et al.*, 2018; Pisera *et al.*, 2019) e taxa de detecção de adenoma em cinco estudos (Kang *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2014a; Jeon *et al.*, 2015; Pohl *et al.*, 2015; Yoo *et al.*, 2015; Muñoz *et al.*, 2018; Seo *et al.*, 2018; Pisera *et al.*, 2019).

4.4 Risco de Viés dos Estudos

O escore máximo na Escala de Jadad observado nos estudos foi de 3 pontos, visto o cegamento dos pacientes não ser possível pelas diferentes características dos protocolos de preparo intestinal (Quadro 3). Dezesseis estudos pontuaram três pontos, cinco estudos pontuaram dois pontos e um estudo apenas um ponto. Apesar de todos os estudos serem randomizados, Kim *et al.* (2014a) não descreveu o método de randomização e Regev *et al.* (1998) e Muñoz *et al.* (2018) randomizaram os pacientes de forma inapropriada (por dígitos de identificação do paciente). Além disso, Kim *et al.* (2014a), Leitao *et al.* (2014), Kim *et al.* (2015) e Munsterman *et al.* (2015) não descreveram as perdas de seguimento ao longo dos estudos.

Quadro 3 - Risco de vieses para os estudos calculados pela escala de Jadad

#	Estudo	Randomizado? (1 pt)	Método de randomização	Randomização adequada? (1 pt)	Duplo-cego? (1 pt)	Método de cegamento	Cegamento adequado? (1 pt)	Descrição de perdas? (1 pt)	Jadad (0-5 pts)	Qualidade geral
1	Regev <i>et al.</i> , 1998	Sim	Pela identificação de paciente (par ou ímpar)	Não	Não	Cegamento do endoscopista	Não	Sim	2	Intermediário
2	Kao <i>et al.</i> , 2011	Sim	Em blocos de 8 e estratificada por período usando tabela gerada por computador	Sim	Não	Cegamento do endoscopista	Não	Sim	3	Alta
3	Lawrence <i>et al.</i> , 2011	Sim	Pelo Generator Pro 1.69 (Segobit software) em proporção 2:1:1 (PEG:NaP:PSCM)	Sim	Não	Cegamento do endoscopista	Não	Sim	3	Alta
4	Katz <i>et al.</i> , 2013	Sim	Números randomizados alocados sequencialmente por sistema de voz	Sim	Não	Cegamento do endoscopista	Não	Sim	3	Alta
5	Manes <i>et al.</i> , 2013	Sim	Por computador	Sim	Não	Cegamento do endoscopista	Não	Sim	3	Alta
6	Rex <i>et al.</i> , 2013	Sim	Números alocados sequencialmente por sistema de voz	Sim	Não	Cegamento do endoscopista	Não	Sim	3	Alta
7	Kang <i>et al.</i> , 2014	Sim	Em bloco pelo website randomization.com	Sim	Não	Cegamento do endoscopista	Não	Sim	3	Alta
8	Kim <i>et al.</i> , 2014a	Sim	Por computador	Sim	Não	Cegamento do endoscopista	Não	Sim	3	Alta
9	Kim <i>et al.</i> , 2014b	Sim	Não reportado	Não	Não	Cegamento do endoscopista	Não	Não	1	Baixo
10	Leitao <i>et al.</i> , 2014	Sim	1:1 com blocos de 10 gerada por secretária	Sim	Não	Cegamento do endoscopista	Não	Não	2	Intermediário
11	Jeon <i>et al.</i> , 2015	Sim	Por tabela gerada por computador	Sim	Não	Cegamento do endoscopista	Não	Sim	3	Alta
12	Kim <i>et al.</i> , 2015	Sim	Por tabela por computador	Sim	Não	Não reportado	Não	Não	2	Intermediário
13	Munsterman <i>et al.</i> , 2015	Sim	Por computador 1:1 estratificado por idade (18-64) or (65-80)	Sim	Não	Cegamento do endoscopista	Não	Não	2	Intermediário

continua

conclusão

#	Estudo	Randomizado?(1 pt)	Método de randomização	Randomização adequada?(1 pt)	Duplo-cego?(1 pt)	Método de cegamento	Cegamento adequado?(1 pt)	Descrição de perdas?(1 pt)	Jadad (0-5 pts)	Qualidade geral
14	Pohl <i>et al.</i> , 2015	Sim	1:1 em blocos de 4 gerada em lista por estatístico	Sim	Não	Cegamento do endoscopista	Não	Sim	3	Alta
15	Yoo <i>et al.</i> , 2015	Sim	1:1 em blocos de 4 gerada em lista por computador	Sim	Não	Cegamento do endoscopista	Não	Sim	3	Alta
16	Kojecky <i>et al.</i> , 2018	Sim	1:1 em tabela gerada por computador	Sim	Não	Cegamento do endoscopista	Não	Sim	3	Alta
17	Mathus-Vliegen <i>et al.</i> , 2018	Sim	1:1 permutada em blocos de 10 estratificada por sexo	Sim	Não	Cegamento do endoscopista	Não	Sim	3	Alta
18	Muñoz <i>et al.</i> , 2018	Sim	Alocação aleatória simples com dígito de verificação de registro fiscal único (RUT)	Não	Não	Não reportado	Não	Sim	2	Intermediário
19	Quaresma <i>et al.</i> , 2018	Sim	Por tabela pelo Microsoft® Excel	Sim	Não	Cegamento do endoscopista	Não	Sim	3	Alta
20	Seo <i>et al.</i> , 2018	Sim	Randomização 1:1 em tabela de números aleatórios	Sim	Não	Cegamento do endoscopista	Não	Sim	3	Alta
21	Kojecky <i>et al.</i> , 2019	Sim	Randomização 1:1 em blocos de 6 estratifica por regime de preparo intestinal	Sim	Não	Cegamento do endoscopista	Não	Sim	3	Alta
22	Pisera <i>et al.</i> , 2018	Sim	Randomização 1:1 estratificada por centro, idade e sexo	Sim	Não	Cegamento do endoscopista e da enfermeira	Não	Sim	3	Alta
23	Rostom <i>et al.</i> , 2019	Sim	Randomização 1:1 em blocos de 8 por computador	Sim	Não	Cegamento do endoscopista	Não	Sim	3	Alta

4.5 Resultados dos Estudos Individuais

Os dados extraídos são apresentados na Tabela 1, juntamente com a diferença de risco (DR) e os intervalos de confiança (IC) de 95% calculados para cada um dos desfechos. Três estudos foram separados em dois subestudos cada por terem utilizados diferentes regimes de preparo para o mesmo laxante (Kim *et al.*, 2014b, Kojecky *et al.*, 2018 e Kojecky *et al.*, 2019)

O estudo de Kim *et al.* (2014b) apresentou quatro diferentes grupos de tratamento, dois utilizando PSCM (com 2 ou 3 sachês em regimes fracionados) e dois utilizando PEG (com 4 L de solução em preparo fracionado ou em preparo no mesmo dia). Foi transformado, de acordo com os regimes de preparo, em dois subestudos:

- 1) Kim *et al.* (2014b) 1 – PSCM fracionado *versus* PEG fracionado;
- 2) Kim *et al.* (2014b) 2 – PSCM fracionado *versus* PEG no mesmo dia.

O segundo estudo, Kojecky *et al.* (2018), apresentou três diferentes grupos de tratamento (PEG, PEG associado a ácido ascórbico [PEG-A] e PSCM), cada um com dois subgrupos (preparos no dia anterior e fracionado). Os grupos de PEG e de PEG-A foram unidos e o estudo dividido em dois de acordo com o regime de preparo:

- 1) Kojecky *et al.* (2018) 1 – preparo no dia anterior;
- 2) Kojecky *et al.* (2018) 2 – preparo fracionado.

O terceiro e último, Kojecky *et al.* (2019), também apresentou três diferentes grupos de tratamento (PSCM, PEG-A e solução de sulfato de sódio) e, de forma semelhante ao estudo anterior, foi transformado em dois subestudos de acordo com o regime de preparo:

- 1) Kojecky *et al.* (2019) 1 – preparo no dia anterior;
- 2) Kojecky *et al.* (2019) 2 – preparo fracionado.

Tabela 1 - Dados extraídos dos estudos individuais e resultados calculados

#	Estudo	Resultados			PSCM		PEG		Análise		
		Desfecho	Definição	Eventos	N.	Eventos	N.	Risco PSCM.	Risco PEG.	Red. / Aum.	IC inf. IC sup.
1	Regev <i>et al.</i> , 1998 (dia anterior vs. dia anterior)	Eficácia	Adequado (escala 4 pontos: Excelente ou bom)	26	39	13	29	66,67%	44,83%	21,84%	-1,54% 45,22%
		Tolerabilidade	Ingestão completa do preparo	39	39	25	29	100,00%	86,21%	13,79%	1,24% 26,34%
		Eventos adversos	Ao menos 1 sintoma	10	39	12	29	25,64%	41,38%	-15,74%	-38,30% 6,82%
2	Kao <i>et al.</i> , 2011 (dia anterior e fracionado)	Eficácia	Adequado (OBPS <7)	165	194	344	420	85,05%	81,90%	3,15%	-3,08% 9,37%
3	Lawrence <i>et al.</i> , 2011 (dia anterior e fracionado vs. mesmo dia)	Eficácia	Adequado (OBPS <7)	143	171	231	284	83,63%	81,34%	2,29%	-4,87% 9,45%
		Tolerabilidade	Protocolo de preparo completo	171	171	255	284	100,00%	89,79%	10,21%	6,69% 13,73%
4	Katz <i>et al.</i> , 2013 (dia anterior vs. dia anterior)	Eficácia	Adequado (AS excelente ou bom)	244	300	239	303	81,33%	78,88%	2,46%	-3,91% 8,82%
		Tolerabilidade	Preparo completo	293	300	286	303	99,66%	95,33%	4,33%	1,85% 6,80%
		Eventos adversos	Qualquer EA tratado	33	296	29	302	11,15%	9,60%	1,55%	-15,91% 30,67%
5	Manes <i>et al.</i> , 2013 (dia anterior e fracionado)	Eficácia	Adequado (BBPS ≥2)	106	145	111	148	73,10%	75,00%	-1,90%	-11,93% 8,14%
		Tolerabilidade	Protocolo de prepare completo	117	145	113	148	80,69%	76,35%	4,34%	-5,05% 13,73%
		Eventos adversos	Desconforto em geral	14	140	59	145	10,00%	40,69%	-30,69%	-40,10% -21,28%
6	Rex <i>et al.</i> , 2013 (fracionado vs. dia anterior)	TDP	Ao menos pólipos	37	140	44	145	26,43%	30,34%	-3,92%	-14,37% 6,54%
		Eficácia	Adequado (AS excelente ou bom / OBPS ≤ 2)	256 / 264	305	221 / 224	298	83,93%	74,16%	9,77%	3,32% 16,23%
		Tolerabilidade	Ingestão completa do preparo	301	305	267	298	98,69%	89,60%	9,09%	5,40% 12,78%
		Eventos adversos	Qualquer EA tratado	211	305	217	298	69,18%	72,82%	-3,64%	-10,87% 3,60%

continua

continuação

#	Estudo	Resultados			PSCM		PEG		Análise			
		Desfecho	Definição	Eventos	N.	Eventos	N.	Risco PSCM.	Risco PEG.	Red. / Aum.	IC inf.	IC sup.
7	Kang <i>et al.</i> , 2014 (dia anterior vs. fracionado)	Eficácia	Adequado (OBPS <5)	59	98	71	99	60,20%	71,72%	-11,51%	-24,65%	1,63%
		Tolerabilidade	Ingestão > 90% da solução de preparo	97	98	99	99	98,98%	100,00%	-1,02%	-3,01%	0,97%
		Eventos adversos	Qualquer EA (exceto alteração do sono)	20	98	34	99	20,41%	34,34%	-13,94%	-26,23%	-1,64%
		TDP	Ao menos 1 pólipso	37	98	50	99	37,76%	50,51%	-12,75%	-26,50%	1,00%
		TDA	Ao menos 1 adenoma	30	98	34	99	30,61%	34,34%	-3,73%	-16,80%	9,34%
8	Kim <i>et al.</i> , 2014a (dia anterior vs. dia anterior)	Eficácia	Adequado (AS excelente ou bom)	86	97	73	97	88,66%	75,26%	13,40%	2,75%	24,06%
		Tolerabilidade	Protocolo de preparo completo	94	97	80	97	96,91%	82,47%	14,43%	6,12%	22,75%
		Eventos adversos	Ao menos 1 sintoma gastrointestinal	8	94	44	90	8,51%	48,89%	-40,38%	-52,15%	-28,61%
		TDP	Ao menos 1 pólipso	38	94	48	90	40,43%	53,33%	-12,91%	-27,21%	1,40%
		TDA	Ao menos 1 adenoma	25	94	34	90	26,60%	37,78%	-11,18%	-24,60%	2,24%
9A	Kim <i>et al.</i> , 2014b (1) (fracionado vs. fracionado)	Eficácia	Adequado (AS excelente ou bom / OBPS ≤ 2)	86 / 87	100	42	50	86,00%	84,00%	2,00%	-10,23%	14,23%
		Tolerabilidade	Protocolo de preparo completo	98	100	47	50	98,00%	94,00%	4,00%	-3,13%	11,13%
		TDP	Ao menos 1 pólipso	45	100	23	50	45,00%	46,00%	-1,00%	-17,91%	15,91%
9B	Kim <i>et al.</i> , 2014b (2) (fracionado vs. mesmo dia)	Eficácia	Adequado (AS excelente ou bom / OBPS ≤ 2)	86 / 87	100	41	50	86,00%	82,00%	4,00%	-8,64%	16,63%
		Tolerabilidade	Protocolo de preparo completo	98	100	39	50	98,00%	78,00%	20,00%	8,20%	31,80%
		TDP	Ao menos 1 pólipso	45	100	23	50	45,00%	46,00%	-1,00%	-17,91%	15,91%
10	Leitao <i>et al.</i> , 2014 (fracionado vs. fracionado)	Tolerabilidade	Protocolo de preparo completo	169	179	155	189	94,41%	82,01%	12,40%	5,98%	18,83%
		Eventos adversos	Qualquer desconforto	106	179	130	189	59,22%	68,78%	-9,57%	-19,34%	0,21%
		TDP	Ao menos 1 pólipso	60	179	44	189	33,52%	23,38%	10,24%	1,07%	19,41%

continua

continuação

#	Estudo	Resultados				PSCM		PEG		Análise			
		Desfecho	Definição	Eventos	N.	Eventos	N.	Eventos	N.	Risco PSCM.	Risco PEG.	Red. / Aum.	IC inf. IC sup.
11	Jeon <i>et al.</i> , 2015 (fracionado vs. fracionado)	Eficácia	Adequado (BBPS ≥ 2)	171	215	174	215	174	215	79,53%	80,93%	-1,40%	-8,92% 6,13%
		Tolerabilidade	Ingestão do prepare e líquido adjuvante	168	215	193	215	193	215	78,14%	89,77%	-11,63%	-18,48% -4,78%
		Eventos adversos	Ao menos 1 EA	98	192	94	194	94	194	51,04%	48,45%	2,59%	-7,38% 12,56%
		TDP	Ao menos 1 pólopo ($\geq 50a$)	80	126	89	135	89	135	63,49%	65,93%	-2,43%	-14,03% 9,17%
		TDA	Ao menos 1 adenoma ($\geq 50a$)	55	126	58	135	58	135	43,65%	42,96%	0,69%	-11,34% 12,72%
12	Kim <i>et al.</i> , 2015 (fracionado vs. fracionado)	Eficácia	Adequado (BBPS ≥ 2)	159	193	149	194	149	194	82,38%	76,80%	5,58%	-2,43% 13,59%
		Tolerabilidade	Protocolo de preparo completo	153	193	166	194	166	194	79,27%	85,57%	-6,29%	-13,85% 1,27%
		Eventos adversos	Prevalência de EA	118	181	143	184	143	184	65,19%	77,72%	-12,52%	-21,71% -3,34%
13	Munsterman <i>et al.</i> , 2015 (fracionado vs. fracionado)	Eficácia	Adequado (BBPS ≥ 6)	76	85	74	88	74	88	89,41%	84,09%	5,32%	-4,74% 15,38%
14	Pohl et al, 2015 (dia anterior vs. fracionado)	Eficácia	Adequado	111	197	197	201	197	201	56,35%	98,01%	-41,66%	-48,85% -34,48%
		Eventos adversos	(Harefield A ou B)	34	197	66	201	66	201	17,26%	32,84%	-15,58%	-23,94% -7,21%
		TDP	Qualquer EA tratado	85	193	103	200	103	200	44,04%	51,50%	-7,46%	-17,31% 2,39%
		TDA	Ao menos 1 pólopo	49	193	66	200	66	200	25,39%	33,00%	-7,61%	-16,56% 1,34%
15	Yoo <i>et al.</i> , 2015 (fracionado vs. fracionado)	Eficácia	Adequado (AS excelente ou bom / BBPS ≥ 6)	73 / 80	100	66 / 82	100	66 / 82	100	73,00%	66,00%	7,00%	-5,72% 19,72%
		TDA	Ao menos 1 adenoma	42	100	47	100	47	100	42,00%	47,00%	-5,00%	-18,76% 8,76%
16A	Kojecky <i>et al.</i> , 2018 (1) (dia anterior)	Eficácia	Adequado (AS 1 ou 2)	66	102	P: 65 P-A: 57	102	P: 65 P-A: 57	102	64,71%	59,80%	4,90%	-6,55% 16,36%

continua

conclusão

#	Estudo	Resultados			PSCM		PEG		Análise			
		Desfecho	Definição	Eventos	N.	Eventos	N.	Risco PSCM.	Risco PEG.	Red. / Aum.	IC inf.	IC sup.
16B	Kojecky <i>et al.</i> , 2018 (2) (fracionado)	Eficácia	Adequado (AS 1 ou 2)	71	102	P: 79 P-A: 82	102	69,61%	78,92%	-9,31%	-19,85%	1,22%
17	Mathus-Vliegen <i>et al.</i> , 2018 (fracionado)	Eficácia	Adequada (BBPS ≥6)	143	177	155	177	80,79%	87,57%	-6,78%	-14,35%	0,79%
		Eventos adversos	Ao menos 1 evento adverso	14	170	16	166	82,35%	96,38%	-1,40%	-7,51%	4,70%
18	Muñoz <i>et al.</i> 2018 (dia anterior e fracionado)	Eficácia	Adequada (BBPS ≥6)	49	70	103	127	70,00%	81,10%	-11,10%	-23,81%	1,61%
		TDA	Ao menos 1 adenoma	16	70	34	127	22,85%	26,77%	-3,91%	-16,41%	8,58%
19	Quaresma <i>et al.</i> , 2018 (dia anterior)	Eficácia	Adequado (ótimo e bom)	12	21	19	20	57,14%	95,00%	-37,86%	-61,08%	-14,64%
20	Seo <i>et al.</i> 2018 (fracionado)	Eficácia	Adequado (AS 1 ou 2)	107	114	102	109	93,85%	93,57%	0,28%	-6,09%	6,65%
		Tolerabilidade	> 90% consumido	103	114	100	109	91,15%	91,74%	-0,59%	-7,59%	6,76%
		Eventos adversos	Qualquer EA	54	114	68	109	47,36%	62,38%	-15,02%	-27,93%	-2,11%
		TDP	Ao menos 1 pólipso	67	114	61	109	58,77%	55,96%	2,81%	-10,17%	15,79%
21A	Kojecky <i>et al.</i> , 2019 (1) (dia anterior)	TDA	Ao menos 1 adenoma ou adenocarcinoma	57	114	49	109	50,00%	44,95%	5,05%	-8,05%	18,14%
		Eficácia	Adequado (AS 1 e 2)	59	102	66	102	57,84%	64,70%	-6,86%	-20,20%	6,80%
21B	Kojecky <i>et al.</i> , 2019 (2) (fracionado)	Eficácia	Adequado (AS 1 e 2)	69	102	81	102	67,64%	79,41%	-11,76%	-23,76%	0,24%
22	Pisera <i>et al.</i> , 2019 (dia anterior e fracionado)	Eficácia	Adequada (BBPS ≥6)	987	1249	1043	1207	79,02%	86,41%	-7,39%	-10,36%	-4,42%
		Tolerabilidade	Protocolo de preparo completo	1136	1249	1165	1207	90,95%	96,52%	-5,57%	-7,46%	-3,67%
		TDP	Ao menos 1 pólipso	521	1249	535	1207	41,71%	44,32%	-2,61%	-6,53%	1,30%
		TDA	Ao menos 1 adenoma	195	1249	194	1207	15,61%	16,07%	-0,46%	-3,35%	2,43%
23	Rostom <i>et al.</i> 2019 (dia anterior e fracionado)	Eficácia	Adequado (OBPS < 6)	42	71	55	70	59,15%	78,57%	-19,42%	-34,35%	-4,48%

4.5.1 Eficácia

Dezesseis estudos, correspondendo a dezenove comparações, demonstraram eficácia semelhante entre o PSCM e o PEG para o preparo intestinal (Regev *et al.*, 1998; Kao *et al.*, 2011; Lawrance *et al.*, 2011; Katz *et al.*, 2013; Manes *et al.*, 2013; Kang *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2014b; Jeon *et al.*, 2015; Kim *et al.*, 2015; Kojecky *et al.*, 2018; Mathus-Vliegen *et al.*, 2018; Muñoz *et al.*, 2018; Seo *et al.*, 2018; Kojecky *et al.*, 2019). Enquanto em dois estudos o PSCM foi superior ao PEG para o preparo intestinal (Rex *et al.*, 2013; Kim *et al.*, 2014a), em quatro o PEG foi superior ao PSCM (Pohl *et al.*, 2015; Quaresma *et al.*, 2018; Pisera *et al.*, 2019; Rostom *et al.*, 2019).

4.5.2 Tolerabilidade

Quatro estudos (cinco comparações) demonstraram tolerabilidade semelhante entre ambos os laxantes (Manes *et al.*, 2013; Kang *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2014b; Seo *et al.*, 2018). Sete estudos demonstraram superioridade do PSCM para tolerabilidade (Regev *et al.*, 1998; Lawrance *et al.*, 2011; Katz *et al.*, 2013; Rex *et al.*, 2013; Kim *et al.*, 2014b; Leitao *et al.*, 2014), enquanto dois superioridade do PEG (Kim *et al.*, 2015; Pisera *et al.*, 2019).

4.5.3 Taxa de eventos adversos

Dez estudos relataram a incidência de eventos adversos por pacientes como resultado dicotômico. Sete deles mostraram que o PSCM e o PEG apresentaram TEAs semelhantes (Regev *et al.*, 1998; Katz *et al.*, 2013; Rex *et al.*, 2013; Leitao *et al.*, 2014; Jeon *et al.*, 2015; Seo *et al.*, 2018; Mathus-Vliegen *et al.*, 2018), enquanto três que o PSCM apresentou TEA menor (Kim *et al.*, 2014a; Kim *et al.*, 2015; Pohl *et al.*, 2015).

4.5.4 Taxa de detecção de pólipos

Sete estudos (equivalente a oito comparações) mostraram que a TDP foi semelhante com ambos os laxantes (Manes *et al.*, 2013; Kim *et al.*, 2014a; Kim *et al.*, 2014b; Jeon *et al.*, 2015; Pohl *et al.*, 2015; Seo *et al.*, 2018; Pisera *et al.*, 2019). Um único estudo apontou superioridade do PSCM para o desfecho em relação ao PEG (Leitao *et al.*, 2014).

4.5.5 Taxa de detecção de adenomas

Oito estudos avaliaram a TDA e, em todos eles, não houve diferenças entre o PSCM e o PEG (Kang *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2014b; Jeon *et al.*, 2015; Pohl *et al.*, 2015; Yoo *et al.*, 2015; Seo *et al.*, 2018; Muñoz *et al.*, 2018; Pisera *et al.*, 2019).

4.6 Síntese dos Resultados

A metanálise global para cada desfecho foi feita com avaliação de heterogeneidade e do efeito cumulativo do tratamento. Os resultados se encontram sumarizados na Tabela 2.

Tabela 2 - Resultados da metanálise de PSCM *versus* PEG por desfechos e por análises de subgrupos

Desfechos	n	MH	DR	ICI	ICS	p	I ² (%)	NNT
Eficácia								
Global	22	ER	-0,03	-0,08	0,02	0,23	89	-
<i>Sem regimes diferentes</i>	17	ER	-0,01	-0,04	0,03	0,67	60	-
Por regime								
Dia anterior	6	ER	0,01	-0,09	0,11	0,83	75	-
Fracionado	9	EF	-0,01	-0,04	0,02	0,47	44	-
Ajustado pelo intervalo	5	EF	-0,03	-0,10	0,04	0,35	64	-
Regimes diferentes	5	ER	-0,09	-0,26	0,07	0,27	97	-
Por volume								
Baixo volume	11	ER	-0,04	-0,13	0,05	0,39	93	-
<i>Sem regimes diferentes</i>	9	EF	-0,01	-0,04	0,01	0,35	8	-
Alto volume	13	ER	-0,02	-0,07	0,04	0,56	77	-
<i>Sem regimes diferentes</i>	10	ER	0,00	-0,07	0,06	0,90	73	-
Por dieta								
Líquida	9	ER	-0,01	-0,07	0,05	0,76	75	-
<i>Sem regimes diferentes</i>	8	ER	-0,03	-0,09	0,04	0,41	72	-
Baixo resíduos	13	ER	-0,04	-0,11	0,03	0,28	91	-
<i>Sem regimes diferentes</i>	9	ER	0,00	-0,04	0,05	0,83	55	-
Tolerabilidade								
Global	13	ER	0,06	0,01	0,11	0,02	93	15
<i>Sem Manes et al. e Jeon et al.</i>	11	ER	0,07	0,01	0,13	0,02	94	15
Por regime								
Dia anterior	2	EF	0,17	0,13	0,21	0,0001	82	6
Fracionado	5	ER	0,03	-0,04	0,11	0,39	82	-
Ajustado pelo intervalo	2	ER	0,08	0,01	0,15	0,02	54	13
Regimes diferentes	3	ER	0,08	-0,04	0,12	0,31	95	-
Por volume								
Baixo volume	5	ER	0,06	-0,01	0,14	0,09	87	-
Alto volume	8	ER	0,06	-0,01	0,12	0,07	93	-
Por dieta								
Líquida	5	ER	0,10	0,05	0,16	0,0003	81	10
Baixo resíduos	8	ER	0,06	-0,02	0,09	0,24	89	-
Taxa de eventos adverso								
Global	12	ER	-0,12	-0,19	-0,05	0,0001	87	9
Por regime								
Dia anterior	3	ER	-0,18	-0,50	0,14	0,26	96	-
Fracionado	5	ER	-0,06	-0,13	0,00	0,05	58	-
Ajustado pelo intervalo	1	-	-0,31	-0,40	-0,21	0,00001	-	-
Regimes diferentes	3	ER	-0,10	-0,19	-0,02	0,01	60	10
Por volume								
Baixo volume	7	ER	-0,08	-0,17	0,00	0,05	88	-
Alto volume	5	ER	-0,18	-0,30	-0,07	0,0008	87	6

continua

								conclusão
Desfechos	n	MH	DR	ICI	ICS	p	I ² (%)	NNT
Taxa de eventos adverso								
Por dieta								
Líquida	4	ER	-0,05	-0,13	0,03	0,20	65	-
Baixo resíduos	8	ER	-0,15	-0,24	-0,05	0,002	88	7
Taxa de detecção de pólipos								
Global	9	EF	-0,02	-0,05	0,00	0,08	36	-
<i>Sem regimes diferentes</i>	5	EF	0,00	-0,04	0,05	0,91	36	-
Por regime								
Dia anterior	1	-	-0,10	-0,24	0,04	0,15	-	-
Fracionado	4	EF	0,03	-0,02	0,09	0,25	14	-
Ajustado pelo intervalo	1	-	-0,04	-0,14	0,07	0,46	-	-
Regimes diferentes	4	EF	-0,04	-0,07	0,00	0,03	0	24
Por volume								
Baixo volume	4	EF	-0,03	-0,09	0,02	0,22	0	-
Alto volume	5	ER	-0,02	-0,09	0,05	0,55	63	-
Por dieta								
Líquida	1	-	0,03	-0,10	0,16	0,67	-	-
Baixo resíduos	7	ER	-0,03	-0,09	0,03	0,30	50	-
Taxa de detecção de adenomas								
Global	8	EF	-0,02	-0,04	0,01	0,16	0	-
<i>Sem regimes diferentes</i>	5	EF	-0,02	-0,08	0,03	0,43	0	-
Por regime								
Dia anterior	1	EF	-0,11	-0,25	0,02	0,10	-	-
Fracionado	3	EF	0,00	-0,07	0,08	0,91	0	-
Ajustado pelo intervalo	1	-	-0,04	-0,16	0,09	0,54	-	-
Regimes diferentes	3	EF	-0,02	-0,04	0,01	0,25	18	-
Por volume								
Baixo volume	3	EF	-0,04	-0,11	0,02	0,17	0	-
Alto volume	4	EF	-0,02	-0,04	0,01	0,27	9	-
Por dieta								
Líquida	2	EF	0,01	-0,08	0,10	0,82	0	-
Baixo resíduos	6	EF	-0,02	-0,05	0,01	0,12	0	-

MH: modelo de efeito para o teste de Mantel-Haenszel. EF: modelo de efeito fixo. ER: modelo de efeitos randômicos/aleatórios. ICI: intervalo de confiança inferior. ICS: intervalo de confiança superior. NNT: número necessário para tratar.

4.6.1 Eficácia

Houve assimetria do gráfico de funil e heterogeneidade significativa e verdadeira ($I^2 = 89\%$, $p < 0,00001$) entre os 22 estudos incluídos, sendo então utilizado o modelo de efeitos randômicos (Gráfico 1). Não houve diferença entre o PSCM e o PEG em relação a eficácia [MH ER, DR -0,03, IC (-0,08, 0,02), $p = 0,23$, $I^2 = 89\%$] (Gráfico 2).

Gráfico 1 - Eficácia do preparo: gráfico em funil dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 2 - Eficácia do preparo: gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG

4.6.2 Tolerabilidade

A análise de sensibilidade dos 13 estudos incluídos indicou heterogeneidade significativa e verdadeira ($I^2 = 93\%$, $p < 0,00001$), com assimetria do gráfico de funil e necessidade de adoção do modelo de efeitos randômicos (Gráfico 3). Houve aumento de 6% na tolerabilidade com o uso do PSCM [MH ER, DR 0,06, IC (0,01, 0,11), $p = 0,02$, $I^2 = 93\%$, NNT 17] (Gráfico 4).

Como Manes *et al.* (2013) e Jeon *et al.* (2014) utilizaram diferentes critérios para avaliação da tolerabilidade em relação aos demais estudos (a falha foi definida como ingestão inferior a 70% e a 50% das soluções, respectivamente), foi realizada análise adicional após remoção desses estudos (Gráfico 5). Houve um pequeno incremento (1%) na tolerabilidade em relação a análise anterior, correspondendo a um aumento total de 7% em relação ao PEG [MH ER, DR 0,07, IC (0,01, 0,12), $p = 0,02$, $I^2 = 94\%$, NNT 15].

Gráfico 3 - Tolerabilidade ao preparo: gráfico em funil dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 4 - Tolerabilidade ao preparo: gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 5 - Tolerabilidade ao preparo: gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG [após remoção de Manes *et al.* (2013) e Jeon *et al.* (2015)]

4.6.3 Taxa de eventos adversos

A análise dos 12 estudos incluídos foi realizada com o modelo de efeitos randômicos por causa da assimetria do gráfico de funil (Gráfico 6) e da heterogeneidade significativa e verdadeira ($I^2 = 87\%$, $p < 0,0001$). Houve redução de 12% na TEA com o uso do PSCM [MH ER, DR -0,12, IC (-0,19, -0,05), $p < 0,0001$, $I^2 = 87\%$, NNT 9] (Gráfico 7).

Gráfico 6 - Taxa de eventos adversos: gráfico em funil dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 7 - Taxa de eventos adversos: gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG

4.6.4 Taxa de detecção de pólipos

Houve simetria do gráfico de funil (Gráfico 8) e baixa inconsistência ($I^2 = 36\%$, $p = 0,13$) entre os nove estudos incluídos, tendo sido utilizado o modelo de efeito fixo. Não houve diferença entre os laxantes em relação a TDP, apesar de ser observada uma tendência de menor TDP com o PSCM [MH EF, DR -0,02, IC (-0,05, 0,00), $p = 0,08$, $I^2 = 36\%$] (Gráfico 9).

Gráfico 8 - Taxa de detecção de pólipos: gráfico em funil dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 9 - Taxa de detecção de pólipos: gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG

4.6.5 Taxa de detecção de adenomas

A heterogeneidade foi nula entre os oito estudos incluídos e houve simetria do gráfico de funil (Gráfico 10). A análise, por modelo de efeito fixo, demonstrou não haver diferença entre ambos os laxantes para TDA [MH EF, DR - 0,02, IC (-0,04, 0,01), $p = 0,16$, $I^2 = 0\%$] (Gráfico 11).

Gráfico 10 - Taxa de detecção de adenomas: gráfico em funil dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 11 - Taxa de detecção de adenomas: gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG

4.7 Análises Adicionais

Análises adicionais foram realizadas por subgrupos com base no tipo de regime de preparo intestinal, no volume de solução de PEG e nas recomendações dietéticas do dia anterior à colonoscopia. Os gráficos de funil e os gráficos de floresta elaborados se encontram no Anexo C.

4.7.1 Por tipo de regime

Os quatro subgrupos de acordo com os regimes de preparo foram “preparo no dia anterior” (Regev *et al.*, 1998; Katz *et al.*, 2013; Kim *et al.*, 2014a; Kojecky *et al.*, 2018; Quaresma *et al.*, 2018; Kojecky *et al.*, 2019); “preparo fracionado” (Kim *et al.*, 2014b; Leitao *et al.*, 2014; Jeon *et al.*, 2015; Kim *et al.*, 2015; Munsterman *et al.*, 2015; Yoo *et al.*, 2015; Kojecky *et al.*, 2018; Mathus-Vliegen *et al.*, 2018; Seo *et al.*, 2018; Kojecky *et al.*, 2018); “preparo ajustado pelo intervalo de tempo” para a colonoscopia (Kao *et al.*, 2011; Lawrance *et al.*, 2011; Manes *et al.*, 2013; Muñoz *et al.*, 2018; Rostom *et al.*, 2019); e “regimes de preparo diferentes” (Rex *et al.*, 2013; Kang *et al.*, 2014; Pohl *et al.*, 2015; Pisera *et al.*, 2019).

4.7.1.1 Eficácia

Não houve diferença entre o PSCM e o PEG para o preparo intestinal em nenhum dos subgrupos avaliados (Anexo C, Gráficos 1, 2 e 3): “preparo no dia anterior” [MH ER, DR 0,01, IC (-0,09, 0,11), $p = 0,83$, $I^2 = 75\%$], “preparo fracionado” [MH EF, DR -0,01, IC (-0,04, 0,02), $p = 0,47$, $I^2 = 44\%$], “preparo ajustado pelo intervalo de tempo” [MH EF, DR -0,03, IC (-0,10, 0,04), $p = 0,35$, $I^2 = 64\%$] e “regimes de preparo diferentes” [MH ER, DR -0,09, IC (-0,26, 0,07), $p = 0,27$, $I^2 = 97\%$]. Análises de sensibilidade por subgrupos foram realizadas para avaliar a influência de cada um na metanálise geral. Como o subgrupo de “regimes de preparo diferentes” incluiu estudos nos quais existe a possibilidade de que a diferença de tratamento decorra de outros fatores que não os laxantes (como o intervalo de tempo entre a finalização do preparo e o início da colonoscopia), decidiu-se pela remoção desse subgrupo para a metanálise geral. Houve redução da inconsistência de 88% para 60%, redução da diferença do efeito de tratamento e estreitamento do intervalo de confiança, com maior precisão dos resultados [MH ER, DR -0,01, IC (-0,04, 0,03), $p = 0,67$, $I^2 = 60\%$] (Anexo C, Gráfico 4).

4.7.1.2 Tolerabilidade

Houve aumento da tolerabilidade com o PSCM em 17% no subgrupo “preparo no dia anterior” [MH EF, DR 0,17, IC (0,13, 0,21), $P < 0,0001$, $I^2 = 0\%$, NNT 6] e em 8% no subgrupo “preparo ajustado pelo intervalo de tempo” [MH ER, DR 0,08, IC (0,01, 0,15), $p = 0,02$, $I^2 = 54\%$, NNT 13] (Anexo C, Gráficos 5, 6 e 7). Os demais subgrupos não apresentaram diferenças entre o PSCM e o PEG: “preparo fracionado” [MH ER, DR 0,03, IC (-0,04, 0,11), $p = 0,39$, $I^2 = 82\%$] e “regimes de preparo diferentes” [MH ER, DR 0,08, IC (-0,04, 0,12), $p = 0,31$, $I^2 = 95\%$] (Anexo C, Gráfico 7).

4.7.1.3 Taxa de eventos adversos

Apenas três subgrupos incluíram mais de um estudo e permitiram metanálise. Houve redução de 10% na TAE com o uso de PSCM no subgrupo de “regimes de preparo diferentes” [MH ER, DR -0,10, IC (-0,19, -0,02), $p = 0,01$, $I^2 = 60\%$, NNT 10]. Não houve diferença nos subgrupos “preparo no dia anterior” [MH ER, DR -0,18, IC (-0,50, 0,14), $p = 0,26$, $I^2 = 96\%$] e “preparo fracionado” [MH ER, DR -0,06, IC (-0,13, -0,00), $P = 0,05$, $I^2 = 58\%$], apesar de ser observada uma tendência de menor TEA com o uso do PSCM nesse último subgrupo (Anexo C, Gráficos 8 e 9).

4.7.1.4 Taxa de detecção de pólipos

Apenas dois subgrupos permitiram metanálise por apresentarem mais de um estudo. A análise mostrou haver redução em 4% na TDP com o uso do PSCM no subgrupo “regimes de preparo diferentes” [MH EF, DR -0,04, IC (-0,07, -0,00), $p = 0,03$, $I^2 = 0\%$, NNT 24]. No subgrupo “preparo fracionado”, não houve diferença entre os laxantes [MH EF, DR 0,03, IC (-0,02, 0,09), $p = 0,25$, $I^2 = 14\%$] (Anexo C, Gráficos 10 e 11). As análises de sensibilidade por subgrupos mostraram que, na metanálise geral, após a remoção do subgrupo “regimes de preparo diferentes”, houve desaparecimento da tendência inicial de menor TDP com o PSCM [MH EF, DR 0,00, IC (-0,04, 0,05), $p = 0,91$, $I^2 = 36\%$] (Anexo C, Gráfico 12).

4.7.1.5 Taxa de detecção de adenomas

Não foram identificadas diferenças nas taxas de detecção de adenomas em nenhum dos dois subgrupos avaliados – “preparo fracionado” [MH EF, DR 0,00, IC (-0,07, 0,08), $p = 0,91$, $I^2 = 0\%$] e “regimes de preparo diferentes” [MH EF, DR - 0,02, IC (- 0,04, 0,01), $p = 0,25$, $I^2 = 18\%$, NNT 50] (Anexo C, Gráficos 12 e 13). As análises de sensibilidade por subgrupos mostraram apenas variação do intervalo de confiança da metanálise geral após a remoção do subgrupo de “regimes de preparo [MH EF, DR -0,02, IC (-0,08, 0,03), $p = 0,43$, $I^2 = 0\%$] (Anexo C, Gráficos 14).

4.7.2 Por volume de solução de PEG

Onze estudos foram incluídos no subgrupo de PEG de baixo volume (Kao *et al.*, 2011; Katz *et al.*, 2013; Rex *et al.*, 2013; Manes *et al.*, 2013; Jeon *et al.*, 2015; Pohl *et al.*, 2015; Yoo *et al.*, 2015; Kojecky *et al.*, 2018; Mathus-Vliegen *et al.*, 2018; Seo *et al.*, 2018; Kojecky *et al.*, 2019) e treze no subgrupo de alto volume (Regev *et al.*, 1998; Kao *et al.*, 2011; Lawrance *et al.*, 2011; Kang *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2014a; Kim *et al.*, 2014b; Kim *et al.*, 2015; Munsterman *et al.*, 2015; Kojecky *et al.*, 2018; Muñoz *et al.*, 2018; Quaresma *et al.*, 2018; Pisera *et al.*, 2019; Rostom *et al.*, 2019).

4.7.2.1 Eficácia

Não houve diferença de eficácia entre o PSCM e o PEG para o preparo intestinal nos subgrupos “PEG de baixo volume” [MH ER, DR -0,04, IC (-0,13, 0,05), $p = 0,39$, $I^2 = 93\%$] e “PEG de alto volume” [MH ER, DR -0,02, IC (-0,07, 0,04), $p = 0,56$, $I^2 = 77\%$] (Anexo C, Gráficos 15 e 16). Nas análises de sensibilidade, após remoção dos estudos de “regimes de preparo diferentes”, a semelhança entre os laxantes persistiu, mas houve redução da inconsistência, da diferença de risco e do intervalo de confiança no subgrupo de “baixo volume” [MH EF, DR -0,01, IC (-0,04, 0,01), $p = 0,35$, $I^2 = 8\%$, NNT 100] e apenas variação da diferença de risco no subgrupo “alto volume” [MH ER, DR -0,00, IC (-0,07, 0,06), $p = 0,90$, $I^2 = 73\%$] (Anexo C, Gráficos 18 e 19).

4.7.2.2 Tolerabilidade

Não houve diferença entre o PSCM e o PEG em relação a tolerabilidade nos dois subgrupos, tanto no “PEG de baixo volume” [MH ER, DR 0,06, IC (-0,01, 0,14), $p = 0,09$, $I^2 = 87\%$] quanto no “PEG de alto volume” [MH ER, DR 0,06, IC (-0,01, 0,12), $p = 0,07$, $I^2 = 93\%$] (Anexo C, Gráficos 20 e 21).

4.7.2.3 Taxa de eventos adversos

Na análise de sensibilidade do subgrupo de “PEG de alto volume”, identificou-se um estudo *outlier* (Kim *et al.*, 2014a) como responsável pela heterogeneidade significativa ($I^2 = 79\%$, $p = 0,0009$). A assimetria do gráfico de funil sugeriu tratar-se de viés de publicação (pela não publicação de estudos com resultados negativos) e, devido ao pequeno número de estudos incluídos no subgrupo (menos de 10), o estudo foi mantido na análise e utilizado modelo de efeitos randômicos (Anexo C, Gráfico 22). No subgrupo de “PEG de baixo volume”, não houve diferença entre os laxantes, apesar de ser observada tendência a menor TEA com o PSCM [MH ER, DR -0,08, IC (-0,17, -0,00), $p = 0,05$, $I^2 = 88\%$]. Já no subgrupo “PEG de alto volume”, houve redução em 18% na TAE com o uso do PSCM [MH ER, DR -0,18, IC (-0,30, -0,07), $p = 0,002$, $I^2 = 79\%$, NNT 6] (Anexo C, Gráfico 23).

4.7.2.4 Taxa de detecção de pólipos

A análise de sensibilidade identificou um estudo *outlier* (Leitao *et al.*, 2014) como responsável pela inconsistência levada ($I^2 = 63\%$, $p = 0,03$) no subgrupo “PEG de alto volume” (Anexo C, Gráfico 24). Entretanto, devido também ao pequeno número de estudos incluídos (apenas cinco), o estudo foi mantido para a análise e o modelo de efeitos randômicos adotado. Não houve diferença entre o PSCM e o PEG para TDP em ambos os subgrupos – “PEG de baixo volume” [MH ER, DR -0,03, IC (-0,09, 0,02), $p = 0,22$, $I^2 = 0\%$] e “PEG de alto volume” [MH ER, DR -0,02, IC (-0,09, 0,05), $p = 0,55$, $I^2 = 63\%$] (Anexo C, Gráfico 25).

4.7.2.5 Taxa de detecção de adenoma

Não houve diferença entre o PSCM e o PEG para a TDA em ambos os subgrupos, tanto no “PEG de baixo volume” [MH EF, DR -0,04, IC (-0,11, 0,02), $p = 0,17$, $I^2 = 0\%$], quanto no “PEG de alto volume” [MH EF, DR -0,02, IC (-0,04, 0,01), $p = 0,27$, $I^2 = 0\%$] (Anexo C, Gráficos 26 e 27).

4.7.3 Por recomendações dietéticas

Nove estudos foram incluídos no subgrupo de “dieta líquida” (Regev *et al.*, 1998; Kao *et al.*, 2011; Lawrance *et al.*, 2011; Katz *et al.*, 2013; Rex *et al.*, 2013; Muñoz *et al.*, 2018; Quaresma *et al.*, 2018; Seo *et al.*, 2018; Rostom *et al.*, 2019) e 14 estudos no subgrupo de “baixo teor de resíduos” (Manes *et al.*, 2013; Kang *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2014a; Kim *et al.*, 2014b; Leitao *et al.*, 2014; Jeon *et al.*, 2015; Kim *et al.*, 2015; Munsterman *et al.*, 2015; Pohl *et al.*, 2015; Yoo *et al.*, 2015; Kojecky *et al.*, 2018; Mathus-Vliegen *et al.*, 2018; Kojecky *et al.*, 2019; Pisera *et al.*, 2019).

4.7.3.1 Eficácia

Não houve diferença em relação a eficácia do preparo intestinal tanto no subgrupo de “dieta líquida” [MH ER, DR -0,01, IC (-0,07, 0,05), $p = 0,76$, $I^2 = 75\%$] quanto no subgrupo de “baixo teor de resíduos” [MH ER, DR -0,04, IC (-0,11, 0,03), $p = 0,28$, $I^2 = 91\%$] (Anexo C, Gráficos 28 e 29).

As análises de sensibilidade, com a remoção dos estudos incluídos no subgrupo de “regimes de preparo diferentes”, também mostraram não haver diferença entre os laxantes nos dois subgrupos – “dieta líquida” [MH ER, DR -0,03, IC (-0,09, 0,04), $p = 0,41$, $I^2 = 72\%$] e “baixo teor de resíduos” [MH ER, DR 0,00, IC (-0,04, 0,05), $p = 0,83$, $I^2 = 55\%$] (Anexo C, Gráfico 30).

4.7.3.2 Tolerabilidade

Observou-se um aumento de 10% na tolerabilidade com o uso de PSCM no subgrupo de “dieta líquida” [MH ER, DR 0,10, IC (0,05, 0,16), $p = 0,0003$, $I^2 = 81\%$, NNT 10]. Não houve diferença entre os laxantes no subgrupo de “baixo teor de resíduos” [MH ER, DR 0,06, IC (-0,02, 0,09), $p = 0,24$, $I^2 = 89\%$] (Anexo C, Gráficos 31 e 32).

4.7.3.3 Taxa de adversos gerais

Houve redução de 15% na TEA com o PSCM para o subgrupo de “baixo teor de resíduos” [MH ER, DR -0,15, IC (-0,24, 0,05), $p = 0,002$, $I^2 = 88\%$, NNT 7]. Não houve diferença entre os laxantes no subgrupo de “dieta líquida” [MH ER, DR -0,05, IC (-0,13, 0,03), $p = 0,20$, $I^2 = 64\%$, NNT 20] (Anexo C, Gráficos 33 e 34).

4.7.3.4 Taxas de detecção de pólipos

Apenas o subgrupo de “dieta de baixo teor de resíduos” permitiu a metanálise. Não se observou diferença entre o PSCM e o PEG para a TDP [MH EF, DR -0,03, IC (-0,09, 0,03), $p = 0,30$, $I^2 = 50\%$] (Anexo C, Gráficos 36 e 37).

4.7.3.5 Taxas de detecção de adenomas

Não houve diferença entre o PSCM e o PEG para a TDA nos subgrupos “dieta líquida” [MH EF, DR 0,01, IC (-0,08, 0,10), $p = 0,82$, $I^2 = 0\%$] e “dieta de baixo teor de resíduos” [MH EF, DR -0,02, IC (-0,05, 0,01), $p = 0,12$, $I^2 = 0\%$] (Anexo C, Gráficos 38 e 39).

5 DISCUSSÃO

5.1 Resumo da Evidência

O preparo intestinal adequado é fundamental para que a colonoscopia seja efetiva na avaliação da mucosa do cólon e do reto, tanto que a busca por laxantes com maior eficácia tem sido constante. Desde a última metanálise de ECRs que compararam o PSCM e o PEG para o preparo intestinal (Jin *et al.*, 2016), mais 19 ECRs foram realizados, perfazendo 51 estudos comparativos e randomizados sobre o assunto.

Nesta metanálise, foram incluídos 23 ECRs de 11 países diferentes, totalizando 10.034 sujeitos. Os estudos compararam o PSCM e o PEG para preparo intestinal e apresentaram grande variabilidade devido às diferentes possibilidades de regime de preparo, posologia e restrições dietéticas. Enquanto o PSCM foi utilizado em duas ou três doses, espaçadas no mesmo dia ou fracionadas em dois dias, o PEG foi utilizado em doses que variaram de 0,5 a 4 L, únicas, espaçadas no mesmo dia ou fracionadas em dias distintos. Já as restrições dietéticas variaram de um a sete dias para dietas com baixo teor de resíduos e de um a três dias para dietas líquidas.

A maioria dos ECRs (16 dos 23 estudos) observou eficácia semelhante entre os dois laxantes. Dos seis estudos que identificaram diferenças, dois foram favoráveis ao PSCM (Rex *et al.*, 2013 e Kim *et al.*, 2014a) e quatro favoráveis ao PEG (Pohl *et al.*, 2015; Quaresma *et al.*, 2018; Pisera *et al.*, 2019; Rostom *et al.*, 2019). Entre eles, três compararam diferentes regimes de preparo de PSCM e de PEG

(Rex *et al.*, 2013; Pohl *et al.*, 2015; Pisera *et al.*, 2019), com diferentes intervalos de tempo entre a finalização do preparo e a colonoscopia, aspecto que se revelou importante e demandou avaliação pormenorizada (comentada adiante).

Entre os 23 estudos incluídos, houve elevada inconsistência e heterogeneidade significativa. A presença de populações de diferentes países com diferentes características e hábitos alimentares, diferentes opções de dosagens e cronogramas para o preparo intestinal, além de diferentes escalas e instrumentos para aferir os desfechos contribuíram para esses achados, conforme já observado por Jin *et al.* (2016).

Como os protocolos de preparo intestinal e de avaliação da qualidade do preparo se modificam entre as diferentes instituições em todo o mundo, a variação entre os estudos clínicos era inerente e esperada. Estratégias foram propostas em antecipação para manejar esses aspectos, como a padronização dos desfechos avaliados e a formação de subgrupos pelas características dos protocolos de preparo.

A padronização dos desfechos de eficácia e tolerabilidade em variáveis categóricas dicotômicas permitiu combinar os dados dos estudos e executar a metanálise. Já a formação de subgrupos, por tipo de regime, volume de solução de PEG e tipo de restrição dietética, permitiu interpretar a influência das variações dos protocolos de preparo sobre os resultados da metanálise.

Cinco diferentes escalas para avaliação do preparo intestinal foram utilizadas (escala de 4 categorias, escala de Harefield, AS, OBPS e BBPS). Cada uma delas é dotada de diferentes itens para avaliação da qualidade do preparo (como porcentagem de mucosa visível, quantidade de resíduos líquidos e fecais, e avaliação global ou por segmento do cólon) e para composição de escores que expressam a

intensidade da limpeza. Houve perda dessa perspectiva de intensidade da limpeza ao serem utilizadas variáveis dicotômicas (preparo adequado e inadequado) para a metanálise, porém houve maior relevância clínica ao retratarem a eficácia dos laxantes, a diferença de tratamento e o NNT.

Conforme observado pelos estudos incluídos de data mais recente, houve um aumento da frequência de utilização da Escala de Preparo Intestinal de Boston, a mais recomendada para utilização na prática diária e na pesquisa clínica por sua melhor concordância inter-observador (Lai *et al.*, 2009). A padronização pode facilitar a avaliação da intensidade da qualidade do preparo intestinal em metanálises posteriores.

A tolerabilidade, como variável dicotômica (ingesta completa ou incompleta do preparo), foi passível de extração em pouco mais da metade dos estudos incluídos (13 dos 23 estudos). Alguns estudos reportaram-na como “conclusão do preparo” ou “aderência ao protocolo de preparo”, enquanto outros, utilizaram escalas de Likert para avaliação subjetiva dos sintomas, aceitabilidade e satisfação, que impossibilitaram a utilização dos resultados para a metanálise.

Da mesma forma, pouco mais da metade dos estudos incluídos (12 dos 23 estudos) apresentou as TEAs. Na maioria dos estudos, a principal forma de reportar os eventos adversos foi a apresentação da frequência de eventos específicos, sem contemplar o número total de eventos ou de pacientes afetados. Como diferentes eventos podem coexistir em um mesmo paciente, como náuseas e vômitos ou cefaleia e tontura, a apresentação da frequência de eventos específicos tão somente pode superestimar o número de pacientes afetados. A TEA parece ser desfecho mais representativo por representar o número de pacientes afetados.

Um número ainda menor de estudos (nove e oito ECRs, respectivamente) reportou as TDPs e TDAs, apesar desses desfechos serem clinicamente tão importantes quanto a própria qualidade do preparo. Além de serem medidas de qualidade relacionadas à colonoscopia (Rex *et al.*, 2015), as TDP e TDA são os principais desfechos substitutos para o mais importante benefício clínico da colonoscopia, a prevenção da incidência e da mortalidade pelo CCR, e portanto, deveriam receber maior enfoque nos ECRs.

Entre as observações proporcionadas pelas análises adicionais, destacou-se a influência indevida do subgrupo “Regimes de preparo diferentes” sobre alguns desfechos. Nesse subgrupo, foram incluídos os estudos que compararam diferentes regimes de PSCM e PEG, e consequentemente, diferentes intervalos de tempo entre o término do preparo e o início da colonoscopia (Rex *et al.*, 2013; Kang *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2014; Pohl *et al.*, 2015; Pisera *et al.*, 2019). Entre eles, encontram-se os três estudos que evidenciaram diferenças de eficácia entre o PSCM e o PEG (Rex *et al.*, 2013; Pohl *et al.*, 2015; Pisera *et al.*, 2019).

Como previamente conhecido pela metanálise realizada por Bucci *et al.* (2014), um dos importantes fatores para a qualidade do preparo intestinal é o intervalo de tempo entre a finalização do preparo (término da ingestão do laxante) e o início da colonoscopia, período conhecido como “tempo de escape” (do inglês, *runaway time*). Quanto maior o intervalo de tempo transcorrido, principalmente após as primeiras 5 horas (denominadas de “horas de ouro”, do inglês, *Golden hours*), maior a chance de o preparo ficar inadequado.

Ao compararem regimes de preparo de PSCM e de PEG com diferentes “tempos de escape”, os estudos incluídos no subgrupo “regimes de preparo

diferentes” [Rex *et al.* (2013), Kang *et al.* (2014), Kim *et al.* (2014b), Pohl *et al.* (2015) e Pisera *et al.* (2019)], incorreram em viés metodológico que inapropriadamente favoreceu grupos de tratamento com menor “tempo de escape”. Os dois principais estudos, em que houve diferença entre os grupos de tratamento, foram Rex *et al.* (2013), que comparou o regime fracionado de PSCM ao preparo no dia anterior de PEG, e Pohl *et al.* (2015), que comparou o preparo no dia anterior de PSCM ao preparo fracionado de PEG. Enquanto o primeiro favoreceu o PSCM, o segundo favoreceu o PEG.

Ainda, um dos estudos incluídos nesse subgrupo, Pisera *et al.* (2019), o maior dos estudos da metanálise, utilizou critério diferente dos demais para determinar o tipo de regime de preparo: a utilização ou não de sedação para a colonoscopia. Incluiu, em ambos os grupos de tratamento, preparos no dia anterior para colonoscopias com sedação, e, preparos fracionados para colonoscopias sem sedação, sem descrever a proporção de sujeitos para cada tipo de regime, o que impediu a formação de subgrupos por tipo de regime para análises adicionais.

Os resultados iniciais da metanálise dos 23 estudos incluídos mostraram que, para colonoscopia eletiva em pacientes adultos ambulatoriais, o PSCM apresentou tolerabilidade 6% maior [DR 0,06, IC (0,01, 0,11)] e TEA 12% menor [DR -0,12, (-0,19, -0,05)] em relação ao PEG. Houve tendência (sem significância estatística) a ser inferior ao PEG em relação a TDP [DR -0,02, IC (-0,05, 0,00)] e semelhança em relação a eficácia e TDA. Todavia, devido ao viés metodológico identificado nos estudos incluídos no subgrupo de “regimes de preparo diferentes”, foram consideradas as análises adicionais após a remoção desses estudos.

Os desfechos reavaliados foram eficácia, pela correlação entre a qualidade do preparo intestinal e o “tempo de escape”, e TDP e TDA, por também apresentarem correlação com a qualidade do preparo intestinal (Gupta, 2016). Além disso, a tolerabilidade também foi reavaliada sem os estudos de Manes *et al.* (2013) e Jeon *et al.* (2015) por terem utilizados critérios diferentes dos demais estudos.

Após a remoção do subgrupo de “regimes de preparo diferentes”, obteve-se menor heterogeneidade nos desfechos avaliados. Houve desaparecimento da tendência previamente observada em relação a TDP [DR 0,00, IC (-0,04, 0,05)] e nenhuma alteração dos resultados relacionados a eficácia e TDA. Já em relação a tolerabilidade, houve aumento de 7% com o uso do PSCM após a remoção dos dois estudos [DR 0,07, IC (0,01, 0,13)].

As análises adicionais por subgrupos permitiram ainda identificar as situações mais vantajosas para uso do PSCM em relação ao regime de preparo, ao volume de solução de PEG e ao tipo de restrição dietética, para auxiliar a prática clínica, a saber:

- Em preparo no dia anterior: maior tolerabilidade (aumento de 17%).
- Em preparo fracionado: tendência em menor TEA.
- Em preparo ajustado pelo intervalo de tempo: maior tolerabilidade (aumento de 8%).
- Em comparação ao PEG de baixo volume: tendência em menor TEA
- Em comparação ao PEG de alto volume: menor TEA (redução de 18%).
- Com dieta líquida: maior tolerabilidade (aumento de 10%).
- Com dieta de baixo teor de resíduos: menor TEA (redução de 15%).

A diferença entre os tratamentos pode ser interpretada clinicamente de acordo com o “número (de pacientes) necessário para tratar” (NNT). O NNT é uma medida que permite avaliar o impacto clínico das diferenças numéricas entre os laxantes e suportar a adoção ou não de uma medicação na prática clínica. Enquanto um NNT grande representa pouca chance de benefício para um paciente, um NNT pequeno representa mais chance de benefício.

Pelos resultados da metanálise geral, o maior benefício do PSCM foi a menor TEA por exibir um NNT de 9, ou seja, evitar um evento adverso adicional em relação ao PEG a cada nove pacientes que utilizem o PSCM. O benefício do PSCM em relação a TEA foi ainda mais evidente quando comparado aos preparos de PEG de alto volume (NNT de 6) e nos preparos com dietas de baixo teor de resíduos na véspera (NNT de 7).

Outra grande vantagem apresentada pela metanálise geral foi a maior tolerabilidade do PSCM (NNT de 15), o que corresponde a um paciente com ingestão completa do preparo a mais a cada 15 pacientes. A vantagem foi ainda maior em preparos realizados no dia anterior (NNT 6) e nos preparos com dieta líquida na véspera (NNT 10).

As revisões recentes que compararam PSCM e PEG para o preparo intestinal (Jin *et al.*, 2016 e van Lieshout *et al.*, 2017) também mostraram resultados próximos aos encontrados nesta metanálise, mesmo tendo incluído pacientes internados, o que é considerado fator de risco independente para preparo inadequado (2 vezes mais chance) (Baker *et al.*, 2019).

O estudo de Jin *et al.* observou maior tolerabilidade (RR 1,08; IC 95 % 1,04-1,13, $p < 0,001$) e menor número de eventos adversos gerais (RR 0,78; IC 95 % 0,66-

0,93, $p = 0,004$) com o uso do PSCM em relação ao PEG. Não houve, assim como nesta metanálise, diferença em termos de eficácia (RR 0,93; CI 95% 0,86-1,01, $p = 0,07$), taxa de detecção de pólipos (RR 0,94; IC 95 % 0,82-1,08, $p = 0,37$) e taxa de detecção de adenomas (RR 0,88; IC 95 % 0,74-1,05, $p = 0,16$).

Já o estudo de van Lieshout *et al.*, por sua vez, observou superioridade de PSCM em termos de eficácia (RR 1,06; IC 95% 1,02-1,11, $p = 0,006$) e menor incidência de alguns eventos adversos específicos (náuseas, vômitos, dor abdominal, eructações, cefaleia e vertigem). No entanto, por ter excluído da metanálise estudos publicados em outras línguas que não o inglês ou que não utilizaram escalas validadas de avaliação do preparo intestinal, apresentou resultados parcialmente limitados.

Uma estratégia de busca extensiva, critérios de elegibilidade bem definidos, inclusão cuidadosa dos estudos e análise baseada em dados de “intenção de tratamento” são os pontos fortes desta metanálise. Resultados obtidos por análises adicionais de subgrupos com base no tipo de regime de preparo, no volume de solução de PEG e nas restrições dietéticas trazem novas informações não observadas nas metanálises anteriores (Jin *et al.*, 2016, van Lieshout *et al.*, 2017).

Como se considerou a utilização de dados por intenção de tratamento para avaliação da eficácia, os resultados obtidos nesta metanálise possuem maior validade extrínseca e maior proximidade da efetividade no mundo real. A semelhança de PSCM ao PEG em eficácia provavelmente sofre contribuição da menor taxa de eventos adversos e da maior tolerabilidade, que permitem a otimizar a atuação do laxante e também a colaboração do paciente nas medidas auxiliares ao preparo (como deambular e ingerir líquidos adicionais).

Apesar dos benefícios evidenciados com o uso do PSCM, deve-se estar atento a alguns riscos relacionados a esse laxante. Devido ao potencial de alterações hidroeletrolíticas, o PSCM não é recomendado em pacientes com insuficiência renal, doença no estágio final do fígado, insuficiência cardíaca e anormalidades eletrolíticas (Lim e Hong, 2014; Bechtold *et al.*, 2016). O PEG é ainda o produto de escolha para esses pacientes por ser uma molécula inerte e sua solução ser isosmótica, a qual induz dez vezes menos dano à mucosa (inflamação ou ulceração) em relação ao PSCM (Lawrance *et al.*, 2011).

Como observado na metanálise de Xie *et al.* (2014) e reforçado pelas análises adicionais por volume de solução de PEG nesta metanálise, o volume de solução de PEG consiste ainda na sua principal desvantagem. Tanto o PEG de alto volume como o PEG de baixo volume apresentaram tendências importantes de menor tolerabilidade e maior TEA que o PSCM, o que reforça a importância dessas variáveis para a composição da eficácia dos laxantes.

Um outro aspecto a ser considerado para a escolha do laxante é o custo associado ao seu uso. Na presença de equivalência entre tratamentos, justifica-se a escolha daquele de menor custo. Apesar de nenhum dos estudos incluídos ter considerado a avaliação de custo-efetividade do preparo intestinal, há na literatura um estudo que sugere a adoção do PEG ao invés do PSCM.

Gruss *et al.* (2012) compararam, no Reino Unido, os custos associados ao preparo intestinal para colonoscopia com o PSCM e a solução de 2 L de PEG-A por um modelo de impacto orçamentário. Observaram que o fator de maior impacto no custo total foi o próprio procedimento de colonoscopia, seguido pelas diárias de internação hospitalar. O gasto associado aos laxantes correspondeu a menos de 3%

do total e a utilização do PEG-A, apesar do custo de aquisição mais elevado (2,8 vezes maior que o PSCM), representou uma economia de 7,5% no orçamento total anual. A economia com o uso do PEG-A ocorreu devido à menor necessidade de repetição do preparo e de diárias adicionais por prolongamento da internação.

Cabe ressaltar, entretanto, que o estudo considerou apenas os dados clínicos de eficácia de um único ECR (Worthington *et al.*, 2008), no qual o PEG-A obteve 16% mais eficácia do que o PSCM, e que não considerou os custos associados a eventos adversos. Como retrata a realidade especificamente do Reino Unido no ano de 2012, não permite a generalização dos resultados e faz necessária a realização de estudos de custo-efetividade locais para determinação desse aspecto.

5.2 Limitações

Apesar de se tratar de uma metanálise robusta, algumas limitações estão presentes. Nove estudos com textos completos identificados na busca não foram incluídos na metanálise devido à falta de informações essenciais sobre os critérios de elegibilidade ou a impossibilidade de extração dos resultados. A ausência desses estudos pode ter contribuído para resultados limítrofes (tendências sem diferença estatística) em algumas análises adicionais, com poucos estudos incluídos, mas garantiu a assertividade dos resultados para a população especificada.

Um dos nove estudos não incluídos nesta metanálise foi Gweon *et al.* (2015), o único dos estudos identificados a avaliar preparos intestinais realizados exclusivamente no mesmo dia da colonoscopia. A exclusão decorreu da falta de informações relacionadas às restrições dietéticas para o preparo. A não inclusão de outros que tenham comparado os dois laxantes para o preparo intestinal no mesmo

dia, ou pela falta de publicação na literatura ou pela não adequação dos existentes aos critérios de elegibilidade desta metanálise, impossibilitou a geração de evidência a respeito desse tipo de regime de preparo. Atualmente, é considerado como alternativa válida ao preparo fracionado e tem a vantagem de não prejudicar sono dos pacientes (Hassan *et al.*, 2019).

Além disso, não foram avaliadas a qualidade do preparo intestinal medida por escores que proporcionam a ideia de magnitude nem as impressões dos pacientes sobre a utilização dos laxantes. As diferentes escalas de preparo intestinal utilizadas dificultam a comparação sobre o quanto o preparo intestinal com um laxante é mais limpo do que com o outro, e a subjetividade das avaliações sobre a impressão dos pacientes acerca dos laxantes impede a combinação dos resultados.

O tipo e a gravidade dos eventos adversos, desfechos importantes em estudos clínicos, também não foram explorados nesta metanálise. Devido às características metodológicas dos ECRs e às características dos laxantes, os eventos adversos são, geralmente, sintomas gastrointestinais leves a moderados, como náuseas, vômitos, dor abdominal, inchaço e tontura. Eventos adversos sérios ou graves após o preparo intestinal são raros e podem ser melhor observados em coortes prospectivas ou séries de casos (Anastassopoulos *et al.*, 2016).

Deve-se enfatizar que os resultados obtidos por esta metanálise devem ser extrapolados apenas para pacientes saudáveis ou com doenças sistêmicas leves e controladas, pois os estudos incluídos, por meio dos critérios de elegibilidade, pacientes com doenças sistêmicas graves ou não controladas. A observação é especialmente importante para o PSCM devido ao risco de distúrbios eletrolíticos importantes em pacientes de maior gravidade.

Além do mais, apesar de todos os estudos incluídos terem sido ensaios clínicos randomizados, seis deles apresentaram problemas em relação à randomização e ao cegamento da alocação, à descrição das perdas e ao reportar os principais desfechos, o que comprometeu a qualidade das evidências geradas. A adequação da randomização e o cegamento da alocação são imprescindíveis para balancear os fatores de confusão entre os grupos em comparação e evitar erros sistêmicos nos estudos.

Portanto, a qualidade da evidência gerada por esta metanálise pode ser considerada moderada para a eficácia do preparo intestinal, tolerabilidade e incidência de eventos adversos, e baixa para a taxa de detecção de pólipos e de adenomas (Atkins *et al.*, 2004). Futuros estudos podem influenciar e alterar os resultados de algumas análises, especialmente aqueles com diferenças limítrofes ou poucos estudos incluídos, como as taxas de detecção de pólipos e de adenomas. Idealmente, deverão ser ECRs que comparem regimes semelhantes de preparo intestinal para evitar o viés do “tempo de escape”, com adequada randomização dos pacientes e cegamento dos endoscopistas para o tipo de laxante, e que utilizem a escala de Boston para quantificação da qualidade do preparo intestinal.

5.3 Considerações finais

De acordo com as últimas recomendações das sociedades americana e europeia de endoscopia gastrointestinal, não há preferência por nenhum dos laxantes validados para realização de preparo intestinal eletivo em pacientes adultos. Há a recomendação de se preferir os regimes fracionados, mas para colonoscopias no período vespertino, os preparos no mesmo dia são alternativas aceitáveis. São também recomendadas dietas com baixo teor de fibras ($< 10\text{g}/\text{dia}$) na véspera ao invés das dietas líquidas, por aumentarem a tolerabilidade e o desejo de repetir futuramente o mesmo preparo, sem causar prejuízo à eficácia (ASGE Standards of Practice Committee *et al.*, 2015; Hassan *et al.*, 2019).

Uma das recomendações mais importantes destacada pelas sociedades é a observação do intervalo de tempo entre o preparo intestinal e a colonoscopia (tempo de escape). Para otimização da qualidade do preparo intestinal, esse intervalo de tempo deve situar-se entre 3 e 8 horas, pela sociedade americana, e entre 2 e 5 horas, pela sociedade europeia (ASGE Standards of Practice Committee *et al.*, 2015; Hassan *et al.*, 2019).

Diante dos resultados desta metanálise e das recomendações dessas sociedades de adoção de preparos fracionados ou que observem o “tempo de escape” (nesta metanálise, o subgrupo dos preparos ajustados pelo intervalo de tempo) e de dietas de baixo teor de resíduos, o PSCM aparenta ser o laxante de escolha para essa população por apresentar eficácia semelhante ao PEG, maior tolerabilidade e menor incidência de eventos adversos.

A preferência deve ser pelo preparo intestinal ajustado pelo intervalo de tempo, no qual tenta-se minimizar o “tempo de escape” e o risco de perda da qualidade do preparo. Colonoscopias agendadas no início da manhã devem realizar preparos na noite anterior, e colonoscopias agendadas no final da manhã ou no período da tarde devem realizar preparos fracionados (dia anterior e manhã seguinte). Ao se utilizar o PSCM, provavelmente serão obtidas maior tolerabilidade e menor taxa de eventos adversos, mesmo em relação às soluções de PEG de baixo volume.

Caso a opção seja pelo preparo no dia anterior, além de eficácia semelhante ao PEG, o PSCM irá proporcionar maior tolerabilidade. Nesses casos, a realização da colonoscopia deverá ser, preferencialmente, no início da manhã para minimizar o “tempo de escape”. Já se a colonoscopia for programada para o período vespertino e a opção for por “preparo no mesmo dia”, é possível assumir que será obtida também maior tolerabilidade com o PSCM ao se extrapolar os resultados da comparação “preparo no dia anterior” por igualmente ser realizado num único dia.

6 CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos, o PSCM apresenta maior tolerabilidade e menor taxa de eventos adversos do que o PEG, além de semelhante eficácia para o preparo intestinal, taxa de detecção pólipos e taxa de detecção de adenomas. A menor taxa de eventos adversos demonstra ser a principal vantagem do PSCM em relação ao PEG.

Anexo A - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 10/08/2016, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **284/16** intitulado: **“QUALIDADE DO PREPARO DE CÓLON EM PACIENTES ADULTOS SUBMETIDOS A COLONOSCOPIA ELETIVA EM REGIME AMBULATORIAL: PICOSSULFATO DE SÓDIO VERSUS POLIETILENOGLICOL – REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE”** apresentado pelo Departamento de GASTROENTEROLOGIA

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura

Pesquisador (a) Executante: Rodrigo Silva de Paula Rocha

CEP-FMUSP, 17 de Agosto de 2016.

Profa. Dra. Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo B - Registro na base de dados PROSPERO

PROSPERO

International prospective register of systematic reviews

Which oral bowel preparation regimen provides a better cleansing for elective outpatient colonoscopy: sodium picosulphate (PICO) or polyethylene glycol (PEG)? Systematic review and meta-analysis

Rodrigo Rocha, Flavio Morita, Julio Cesar Aquino, Maurício Minata, Wanderley Bernardo, Eduardo de Moura

Citation

Rodrigo Rocha, Flavio Morita, Julio Cesar Aquino, Maurício Minata, Wanderley Bernardo, Eduardo de Moura. Which oral bowel preparation regimen provides a better cleansing for elective outpatient colonoscopy: sodium picosulphate (PICO) or polyethylene glycol (PEG)? Systematic review and meta-analysis. PROSPERO 2016 CRD42016050059 Available from:

http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42016050059

Review question

Which oral bowel preparation regimen provides a better cleansing for elective outpatient colonoscopy: sodium picosulphate (PICO) or polyethylene glycol (PEG)?

Searches

Studies will be identified by searching the following electronic databases: MEDLINE, Scopus, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), CINAHL and LILACS.

No limits will be applied for country, year of publication or language.

Hand searching of the gray literature will be undertaken, as well as of the references of included studies, to identify any missing clinical trials. Only articles available in full text or in Clinicaltrials.gov will be considered. The search will be re-run just before the final analyses and further studies retrieved for inclusion.

The full search strategy will be published in the study protocol.

Search terms to be used in the different databases will be: "colonoscopy", "colonosc*", "sodium picosulphate", "sodium picosulfate", "polyethylene glycol", "polyethylene glycols" and "random*".

Types of study to be included

Randomized clinical trials studying oral bowel cleansing, comparing sodium picosulphate and polyethylene glycol regimens for cleansing effectiveness and tolerability. Retrospective studies will be excluded.

Condition or domain being studied

Cathartics / bowel preparation solutions for colonoscopy.

Participants/population

Outpatient adults (18 years or older) scheduled for elective colonoscopy who have undergone bowel cleansing at home or at clinic.

Intervention(s), exposure(s)

PICO. Regimens based in the sodium picosulphate arm, with or without adjuncts or dietary restrictions, for bowel cleansing before colonoscopy.

Studies involving combinations of two or more different products in the same regimen (sodium picosulphate, polyethylene glycol, mannitol or sodium sulphate) or associations with enemas or enteroclysis, will be excluded.

Comparator(s)/control

PEG. Regimens based in polyethylene glycol arm, with or without adjuncts or dietary restrictions, for bowel cleansing before colonoscopy.

Studies involving combinations of two or more different products in the same regimen (sodium picosulphate, polyethylene glycol, mannitol or sodium sulphate) or associations with enemas or enteroclysis, will be

Anexo C - Gráficos das análises adicionais por subgrupos

Gráfico 1 - Eficácia por tipo de regime: gráfico em funil dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 2 - Eficácia por tipo de regime: gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 3 - Eficácia por tipo de regime (“Preparo fracionado”): gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 4 - Eficácia por tipo de regime: gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG (após exclusão do subgrupo “Regimes de preparo diferentes”)

Gráfico 5 - Tolerabilidade por tipo de regime: gráfico em funil dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 6 - Tolerabilidade por tipo de regime (“Preparo no dia anterior”): gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 7 - Tolerabilidade por tipo de regime: gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 8 - Taxa de eventos adversos por tipo de regime: gráfico em funil dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 9 - Taxa de eventos adversos por tipo de regime: gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 10 - Taxa de detecção de pólipos por tipo de regime: gráfico em funil dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 11 - Taxa de detecção de pólipos por tipo de regime: gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 12 - Taxa de detecção de pólipos por tipo de regime: gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG (após exclusão do subgrupo “Regimes de preparo diferentes”)

Gráfico 13 - Taxa de detecção de adenomas por tipo de regime: gráfico em funil dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 14 - Taxa de detecção de adenomas por tipo de regime: gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 15 - Taxa de detecção de adenomas por tipo de regime: gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG (após exclusão do subgrupo “Regimes de preparo diferentes”)

Gráfico 16 - Eficácia por volume de solução de PEG (“PEG de baixo volume”): gráfico em funil dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 17 - Eficácia por volume de solução de PEG: gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 18 - Eficácia por volume de solução de PEG (“Baixo volume”): gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG (após exclusão dos regimes de preparo diferentes)

Gráfico 19 - Eficácia por volume de solução de PEG: gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG (após remoção dos regimes de preparo diferentes)

Gráfico 20 - Tolerabilidade por volume de solução de PEG: gráfico em funil dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 21 - Tolerabilidade por volume de solução de PEG: gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 22 - Taxa de eventos adversos por volume de solução de PEG: gráfico em funil dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 23 - Taxa de eventos adversos por volume de solução de PEG: gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 24 - Taxa de detecção de pólipos por volume de solução de PEG: gráfico em funil dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 25 - Taxa de detecção de pólipos por volume de solução de PEG: gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 26 - Taxa de detecção de adenomas por volume de solução de PEG: gráfico em funil dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 27 - Taxa de detecção de adenomas por volume de solução de PEG: gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 28 - Eficácia por recomendações dietéticas: gráfico em funil dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 29 - Eficácia por recomendações dietéticas: gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 30 - Eficácia por recomendações dietéticas: gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG (após remoção dos regimes de preparo diferentes)

Gráfico 31 - Tolerabilidade por recomendações dietéticas: gráfico em funil dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 32 - Tolerabilidade por recomendações dietéticas: gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 33 - Taxa de eventos adversos por recomendações dietéticas: gráfico em funil dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 34 - Taxa de eventos adversos gerais por recomendações dietéticas: gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 35 - Taxa de detecção de pólipos por recomendações dietéticas (“Dieta de baixo teor de resíduos”): gráfico em funil dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 36 - Taxa de detecção de pólipos por recomendações dietéticas (“Dieta de baixo teor de resíduos”): gráfico em floresta dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 37 - Taxa de detecção de adenomas por recomendações dietéticas (“Dieta de baixo teor de resíduos”): gráfico em funil dos estudos comparando PSCM e PEG

Gráfico 38 - Taxa de detecção de adenomas por recomendações dietéticas (“Dieta de baixo teor de resíduos”): gráfico em funil dos estudos comparando PSCM e PEG

8 REFERÊNCIAS

Anastassopoulos K, Farraye FA, Knight T, Colman S, Russell C. 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. *Dig Dis Sci*. 2016;61(10):2993-3006.

ASGE Standards of Practice Committee, Saltzman JR, Cash BD, Pasha SF, Early DS, Muthusamy VR, Khashab MA, Chathadi KV, Fanelli RD, Chandrasekhara V, Lightdale JR, Fonkalsrud L, Shergill AK, Hwang JH, Decker GA, Jue TL, Sharaf R, Fisher DA, Evans JA, Foley K, Shaukat A, Eloubeidi MA, Faulx AL, Wang A, Acosta RD. Bowel preparation before colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(4):781-94.

Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490.

Baker FA, Mari A, Nafrin S, Suki M, Ovadia B, Gal O, Kopelamn Y. Predictors and colonoscopy outcomes of inadequate bowel cleansing: A 10-year experience in 28,725 patients. *Ann Gastroenterol*. 2019;32(5):457-62.

Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2533-41.

Bechtold ML, Mir F, Puli SR, Nguyen DL. Optimizing bowel preparation for colonoscopy: A guide to enhance quality of visualization. *Ann Gastroenterol*. 2016;29(2):137-46.

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. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(2):222-37.

Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ*. 2014;348:g2467.

Bucci C, Rotondano G, Hassan C, Rea M, Bianco MA, Cipolletta L, Ciacci C, Marmo R. Optimal bowel cleansing for colonoscopy: split the dose! A series of meta-analyses of controlled studies. *Gastrointest Endosc*. 2014;80(4):566-76.e2.

Burns P, Rohrich R, Chong K. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(1):305-10.

Caldera F, Selby L. How to avoid common pitfalls with bowel preparation agents. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(2):346-8.

Chilton AP, O'Sullivan M, Cox MA, Loft DE, Nwokolo CU. A blinded, randomized comparison of a novel, low-dose, triple regimen with fleet phospho-soda: a study of colon cleanliness, speed and success of colonoscopy. *Endoscopy*. 2000;32(1):37-41.

Choi H-S, Chung J-W, Lee JW, Lim MY, Park DK, Kim YJ, Park DK, Kim YJ, Kwon KA, Kim JH. Polyethylene glycol plus ascorbic acid is as effective as sodium picosulfate with magnesium citrate for bowel preparation: A randomized trial. *J Dig Dis*. 2016;17(4):268-73.

Clark BT, Rustagi T, Laine L. What level of bowel prep quality requires early repeat colonoscopy: systematic review and meta-analysis of the impact of preparation quality on adenoma detection rate. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(11):1714-23.

Copas J, Shi JQ. Meta-analysis, funnel plots and sensitivity analysis. *Biostatistics*. 2000;1(3):247-62.

Cortes BGW, Cabral RM, Carmo GAA do, Queiroz FL de, Leite SM de O, Andrade AC de S, Ferreira AS, Alcici ME, Cortes MCJW. Double blinded randomized clinical trial to assess the effectiveness of several preparations for colonoscopy. *J Coloproctology*. 2018;38(4):302-8.

Davis GR, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Development of a lavage solution associated with minimal water and electrolyte absorption or secretion. *Gastroenterology*. 1980;78(5 Pt 1):991-5.

de Moura DT, Guedes H, Tortoretto V, Arataque TP, de Moura EG, Román JP, Rodela GL, Artifon EL. 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.

Di Nardo G, Bertelli L, Pession A. Bowel cleansing before colonoscopy in children: Is this the beginning of a new era? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(3):360.

Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629-34.

Fordtran JS, Hofmann AF. Seventy years of polyethylene glycols in gastroenterology: the journey of PEG 4000 and 3350 from nonabsorbable marker to colonoscopy preparation to osmotic laxative. *Gastroenterology*. 2017;152(4):675-80.

Fork FT, Ekberg O, Nilsson G, Rerup C, Skinhøj A. Colon cleansing regimens. A clinical study in 1200 patients. *Gastrointest Radiol*. 1982;7(4):383-9.

Froehlich F, Wietlisbach V, Gonvers J-J, Burnand B, Vader J-P. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2005;61(3):378-84.

Goldman J, Reichelderfer M. Evaluation of rapid colonoscopy preparation using a new gut lavage solution. *Gastrointest Endosc*. 1982;28(1):9-11.

Gruss HJ, Cockett A, Leicester RJ. Budget-impact model for colonoscopy cost calculation and comparison between 2 litre PEG+ASC and sodium picosulphate with magnesium citrate or sodium phosphate oral bowel cleansing agents. *J Med Econ.* 2012;15(4):758-65.

Gupta N. How to improve your adenoma detection rate during colonoscopy. *Gastroenterology.* 2016;151(6):1054-7.

Gweon TG, Kim SW, Noh YS, Hwang S, Kim NY, Lee Y, Lee SW, Lee SW, Lee JY, Lim CH, Hun Kim H, Kim JS, Kyung Cho Y, Myung Park J, Seok Lee I, Myung-Gyu Choi. Prospective, randomized comparison of same-day dose of 2 different bowel cleanser for afternoon colonoscopy: picosulfate, magnesium oxide, and citric acid versus polyethylene glycol. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(13):e628.

Habr-Gama A, Bringel RW, Nahas SC, Araújo SE, Souza Junior AH, Calache JE, Alves PA. Bowel preparation for colonoscopy: comparison of mannitol and sodium phosphate. Results of a prospective randomized study. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 1999;54(6):187-92.

Harewood GC, Sharma VK, de Garmo P. Impact of colonoscopy preparation quality on detection of suspected colonic neoplasia. *Gastrointest Endosc.* 2003;58(1):76-9.

Hassan C, Bretthauer M, Kaminski M, Polkowski M, Rembacken B, Saunders B, Benamouzig R, Holme O, Green S, Kuiper T, Marmo R, Omar M, Petruzzello L, Spada C, Zullo A, Dumonceau JM; European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2013;45(2):142-55.

Hassan C, East J, Radaelli F, Spada C, Benamouzig R, Bisschops R, Bretthauer M, Dekker E, Dinis-Ribeiro M, Ferlitsch M, Fuccio L, Awadie H, Gralnek I, Jover R, Kaminski MF, Pellisé M, Triantafyllou K, Vanella G, Mangas-Sanjuan C, Frazzoni L, Van Hooft JE, Dumonceau JM. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(8):775-94.

Hassan C, Quintero E, Dumonceau J-M, Regula J, Brandão C, Chaussade S, Dekker E, Dinis-Ribeiro M, Ferlitsch M, Gimeno-García A, Hazewinkel Y, Jover R, Kalager M, Loberg M, Pox C, Rembacken B, Lieberman D; European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2013;45(10):842-51.

Heetun Z, Crowley R, Zeb F, Kearns D, Brennan MH, O'Connor C, Courtney G, Aftab AR. Comparison of polyethylene glycol vs sodium picosulphate vs sodium biphosphonate by efficacy in bowel cleansing and patients' tolerability: a randomised trial. *Ir J Med Sci*. 2016;185(3):629-33.

Higgins JPT, Green S (Editores). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions - Version 5.1.0 [March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: www.handbook.cochrane.org.

Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.

Hosoe N, Nakashita M, Imaeda H, Sujino T, Bessho R, Ichikawa R, Inoue N, Kanai T, Hibi T, Ogata H. Comparison of patient acceptance of sodium phosphate versus polyethylene glycol plus sodium picosulfate for colon cleansing in Japanese. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(10):1617-22.

Hoy SM, Scott LJ, Wagstaff AJ. Sodium picosulfate/magnesium citrate. *Drugs*. 2009;69(1):123-36.

Hughes K, Mann S, Cooke MBD, James WB. A new oral bowel evacuant (Picolax) for colon cleansing. *Clin Radiol*. 1983;34(1):75-7.

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.

Jang JY, Chun HJ. Bowel preparations as quality indicators for colonoscopy. *World J Gastroenterol*. 2014;20(11):2746-50.

Jauch R, Hankwitz R, Beschke K, Pelzer H. Bis-(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methane: The common laxative principle of Bisacodyl and sodium picosulfate. *Arzneimittelforschung*. 1975;25(11):1796-800.

Jeon SR, Kim HG, Lee JSJSJS, Kim JO, Lee TH, Cho JY, Lee JS. Randomized controlled trial of low-volume bowel preparation agents for colonic bowel preparation: 2-L polyethylene glycol with ascorbic acid versus sodium picosulfate with magnesium citrate. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30(2):251-8.

Jin Z, Lu Y, Zhou Y, Gong B. Systematic review and meta-analysis: Sodium picosulfate/magnesium citrate vs. polyethylene glycol for colonoscopy preparation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(5):523-32.

Johnson DA, Barkun AN, Cohen LB, Dominitz JA, Kaltenbach T, Martel M, Robertson DJ, Boland CR, Giardello FM, Lieberman DA, Levin TR, Rex DK. Optimizing adequacy of bowel cleansing for colonoscopy: recommendations from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc*. 2014;80(4):543-62.

Kang MS, Kim TO, Seo EH, Jung DK, Kim MS, Heo NY, Park JH, Park SH, Moon YS. Comparison of the efficacy and tolerability between same-day picosulfate and split-dose polyethylene glycol bowel preparation for afternoon colonoscopy: a prospective, randomized, investigator-blinded trial. *Intest Res*. 2014;12(1):53-9.

Kao D, Lalor E, Sandha G, Fedorak RN, Van Der Knoop B, Doornweerd S, van Kooten H, Schreuders E, Midodzi W, Veldhuyzen van Zanten S. A randomized controlled trial of four precolonoscopy bowel cleansing regimens. *Can J Gastroenterol*. 2011;25(12):657-62.

Kastenberg D, Bertiger G, Brogadir S. Bowel preparation quality scales for colonoscopy. *World J Gastroenterol*. 2018;24(26):2833-43.

Katz PO, Rex DK, Epstein M, Grandhi NK, Vanner S, Hookey LC, Alderfer V, Joseph RE. A dual-action, low-volume bowel cleanser administered the day before colonoscopy: results from the SEE CLEAR II study. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):401-9.

Kim ES, Lee WJ, Jeon YT, Choi HS, Keum B, Seo YS, Chun HJ, Lee HS, Um SH, Kim CD, Ryu HS. A randomized, endoscopist-blinded, prospective trial to compare the preference and efficacy of four bowel-cleansing regimens for colonoscopy. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(7):871-7.

Kim HG, Huh KC, Koo HS, Kim SE, Kim JO, Kim TI, Kim HS, Myung SJ, Park DI, Shin JE, Yang DH, Lee SH, Lee JS, Lee CK, Chang DK, Joo YE, Cha JM, Hong SP, Kim HJ. Sodium picosulfate with magnesium citrate (SPMC) plus laxative is a good alternative to conventional large volume polyethylene glycol in bowel preparation: A multicenter randomized single-blinded trial. *Gut Liver*. 2015;9(4):494-501.

Kim MJ, Hong CW, Kim BC, Park SC, Han KS, Joo J, Oh JH, Sohn DK. Phase II randomized controlled trial of combined oral laxatives medication for bowel preparation (COMBO-PREP study). *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(7):e2824.

Kim YS, Hong CW, Kim BC, Han KS, Park JW, Choi HS, Joo J, Sohn DK. Randomized clinical trial comparing reduced-volume oral picosulfate and a prepackaged low-residue diet with 4-liter PEG solution for bowel preparation. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(4):522-8.

Klare P, Poloschek A, Walter B, Rondak IC, Attal S, Weber A, von Delius S, Bajbouj M, Schmid RM, Huber W. Single-day sodium picosulfate and magnesium citrate versus split-dose polyethylene glycol for bowel cleansing prior to colonoscopy: A prospective randomized endoscopist-blinded trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(11):1627-34.

Kojecky V, Dolina J, Kianicka B, Misurec M, Varga M, Latta J, Vaculin V. A single or split dose picosulphate/magnesium citrate before colonoscopy: comparison regarding tolerance and efficacy with polyethylene glycol. A randomized trial. *J Gastrointest Liver Dis.* 2014;23(2):141-6.

Kojecky V, Matous J, Kianicka B, Zadorova Z, Varga M. Comparison of efficacy of low-volume bowel cleansers prior to colonoscopy: a randomised, prospective, open-label trial. *Rozhl Chir.* 2019;98(7):277-81.

Kojecky V, Matous J, Keil R, Dastych M, Zadorova Z, Varga M, Kroupa R, Dolina J, Misurec M, Hep A, Griva M. The optimal bowel preparation intervals before colonoscopy: A randomized study comparing polyethylene glycol and low-volume solutions. *Dig Liver Dis.* 2018;50(3):271-76.

Kojecký V, Mišurec M, Varga M. Comparison of the tolerance and quality of bowel preparation before colonoscopy using picosulphate/magnesium citrate or polyethylene glycol in different dosing regimens. *Gastroent Hepatol.* 2012;66:470-4.

La Brooy SJ, Avgerinos A, Fendick CL, Williams CB, Misiewicz JJ. Potentially explosive colonic concentrations of hydrogen after bowel preparation with mannitol. *Lancet.* 1981;1(8221):634-6.

Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(3 Pt 2):620-5.

Lawrance IC, Willert RP, Murray K. A validated bowel-preparation tolerability questionnaire and assessment of three commonly used bowel-cleansing agents. *Dig Dis Sci*. 2013;58(4):926-35.

Lawrance IC, Willert RP, Murray K. Bowel cleansing for colonoscopy: Prospective randomized assessment of efficacy and of induced mucosal abnormality with three preparation agents. *Endoscopy*. 2011;43(5):412-8.

Lebwohl B, Kastrinos F, Glick M, Rosenbaum AJ, Wang T, Neugut AI. The impact of suboptimal bowel preparation on adenoma miss rates and the factors associated with early repeat colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(6):1207-14.

Leitao K, Grimstad T, Bretthauer M, Holme Ø, Paulsen V, Karlsen L, Isaksen K, Cvancarova M, Aabakken L. Polyethylene glycol vs sodium picosulfate/magnesium citrate for colonoscopy preparation. *Endosc Int Open*. 2014;2(4):E230-4.

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.

Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2012;143(3):844-57.

Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med*. 2000;343(3):162-8.

Lim YJ, Hong SJ. What is the best strategy for successful bowel preparation under special conditions? *World J Gastroenterol*. 2014;20(11):2741-5.

Manes G, Amato A, Arena M, Pallotta S, Radaelli F, Masci E. Efficacy and acceptability of sodium picosulphate/magnesium citrate vs low-volume polyethylene glycol plus ascorbic acid for colon cleansing: A randomized controlled trial. *Colorectal Dis*. 2013;15(9):1145-53.

Manes G, Fontana P, De Nucci G, Radaelli F, Hassan C, Ardizzone S. Colon cleansing for colonoscopy in patients with ulcerative colitis: Efficacy and acceptability of a 2-L PEG plus bisacodyl versus 4-L PEG. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(9):2137-44.

Mathus-Vliegen EMH, van der Vliet K, Wignand-van der Storm IJ, Stadwijk JS. Efficacy and safety of sodium picosulfate/magnesium citrate for bowel preparation in a physically disabled outpatient population. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(2):239-49.

Miki Jr P, Lemos CRDR, Popoutchi P, Garcia RLDS, Da Rocha JJR, Féres 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(Supl):108-11.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.

Muñoz-Navas M, Calleja JL, Payeras G, Hervás AJ, Abreu LE, Orive V, Menchén PL, Bordas JM, Armengol JR, Carretero C, Beltrán VP, Alonso-Abreu I, Manteca R, Parra-Blanco A, Carballo F, Herrerías JM, Badiola C. A randomized trial to compare the efficacy and tolerability of sodium picosulfate-magnesium citrate solution vs. 4 L polyethylene glycol solution as a bowel preparation for colonoscopy. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(10):1407-16.

Muñoz PN, Rodríguez GM, Campaña WN, Agar FS, Campaña VG. Evaluación comparativa de efectividad y tolerabilidad con polietilenglicol y picosulfato de sodio-citrato de magnesio como agentes de preparación intestinal para colonoscopia. *Rev Chil cirugía.* 2018;70(3):224-32.

Munsterman ID, Cleeren E, Van Der Ploeg T, Brohet R, Van Der Hulst R. “Pico-Bello-Klean study”: effectiveness and patient tolerability of bowel preparation agents sodium picosulphate-magnesium citrate and polyethylene glycol before colonoscopy. A single-blinded randomized trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(1):29-38.

Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Qian ZR, Inamura K, Kim SA, Kuchiba A, Yamauchi M, Imamura Y, Willett WC, Rosner BA, Fuchs CS, Giovannucci E, Ogino S, Chan AT. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med.* 2013;369(12):1095-105.

Ono H, Yokota T, Fukuda H, Saito D, Oguro Y, Kawamura A, Sato A, Sasaki R, Yamanaka H, Noguchi Y, Araki Y, Minowa TM. A randomized trial of a preparation for total colonoscopy. Sodium picosulfate + PEG 1000 ml vs. PEG 2000 ml. *Ther Res.* 1994;15:379-84.

Parra-Blanco A, Ruiz A, Alvarez-Lobos M, Amorós A, Gana JC, Ibáñez P, Ono A, Fujii T. Achieving the best bowel preparation for colonoscopy. *World J Gastroenterol*. 2014;20(47):17709-26.

Pisera M, Franczyk R, Wieszczy P, Polkowski M, Rupinski M, Chaber-Ciopinska A, Kotowski B, Kula Z, Kielek S, Buszkiewicz M, Rupinska M, Kobiela J, Kaminski MF, Regula J. The impact of low- versus standard-volume bowel preparation on participation in primary screening colonoscopy: a randomized health services study. *Endoscopy*. 2019;51(3):227-36.

Pohl J, Halphen M, Kloess HR, Fischbach W. Impact of the quality of bowel cleansing on the efficacy of colonic cancer screening: A prospective, randomized, blinded study. *PLoS One*. 2015;10:e0126067.

Pullens HJ, Siersema PD. Quality indicators for colonoscopy: current insights and caveats. *World J Gastrointest Endosc*. 2014;6(12):571-83.

Quaresma AB, Briancini G, Chiesa T, Monteiro S de O, Mergener RA. Intestinal preparations for colonoscopy. Comparative study: mannitol, picosulphate and macrogol. *J Coloproctology*. 2018;38(2):105-10.

Regev A, Fraser G, Delpre G, Leiser A, Neeman A, Maoz E, Anikin V, Niv Y. Comparison of two bowel preparations for colonoscopy: sodium picosulphate with magnesium citrate versus sulphate-free polyethylene glycol lavage solution. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(9):1478-82.

Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, Levin TR, Lieberman D, Robertson DJ. Colorectal cancer screening: Recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc.* 2017;86(1):18-33.

Rex DK, Imperiale TF, Latinovich DR, Bratcher LL. Impact of bowel preparation on efficiency and cost of colonoscopy. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(7):1696-700.

Rex DK, Katz PO, Bertiger G, Vanner S, Hookey LC, Alderfer V, Joseph RE. Split-dose administration of a dual-action, low-volume bowel cleanser for colonoscopy: the SEE CLEAR I study. *Gastrointest Endosc.* 2013;78(1):132-41.

Rex DK, Ponugoti PL, Johnson CS, Kittner L, Yanda RJ. Neoplasia at 10-year follow-up screening colonoscopy in a private U.S. practice: comparison of yield to first-time examinations. *Gastrointest Endosc.* 2018;87(1):254-9.

Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, Pike IM, Adler DG, Fennerty MB, Lieb JG 2nd, Park WG, Rizk MK, Sawhney MS, Shaheen NJ, Wani S, Weinberg DS. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(1):31-53.

Ritschel W. Clinical experiences with picosulfate sodium, a laxative from the group of diphenylmethanes. *Wien Med Wochenschr.* 1974;124(19):294-7.

Rosengren JE, Aberg T. Cleansing of the colon without enemas. *Radiologe.* 1975;15:421-6.

Rostom A, Dube C, Bishay K, Antonova L, Heitman SJ, Hilsden R. A randomized clinical prospective trial comparing split-dose picosulfate/ magnesium citrate and polyethylene glycol for colonoscopy preparation. *PLoS One*. 2019;14:e0211136.

Ruiz Zavala AM, García Guerrero VA, Zárate Guzmán Á M, Corral Medina A, Valdés Lías R. Tolerability and efficacy of sodium picosulphate and magnesium citrate compared with polyethyleneglycol in bowel cleaning. *Endoscopia*. 2016;28(4):135-86.

Sahebally SM, Burke JP, Chu S, Mabadeje O, Geoghegan J. A randomized controlled trial comparing polyethylene glycol + ascorbic acid with sodium picosulphate + magnesium citrate solution for bowel cleansing prior to colonoscopy. *Ir J Med Sci*. 2015;184(4):819-23.

Saunders BP, Masaki T, Fukumoto M, Halligan S, Williams CB. The quest for a more acceptable bowel preparation: comparison of a polyethylene glycol/electrolyte solution and a mannitol/Picolax mixture for colonoscopy. *Postgrad Med J*. 1995;71(838):476-9.

Schoen RE, Pinsky PF. Five-year risk of colorectal neoplasia after negative colonoscopy. *N Engl J Med*. 2008;359(24):2611-2.

Seo SI, Kang JG, Kim HS, Jang MK, Kim HY, Shin WG. Efficacy and tolerability of 2-L polyethylene glycol with ascorbic acid versus sodium picosulfate with magnesium citrate: a randomized controlled trial. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33(5):541-8.

Shamseer L, Moher D, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015;350:g7647.

Sidhu S, Geraghty J, Kapha I, Wark L, Logan C, Sarkar S. Outcomes following an initial unsuccessful colonoscopy: A 5-year complete audit of teaching hospital colonoscopy practice. *Gut*. 2011;60(Suppl 1):A201.

Sipe BW, Fischer M, Baluyut AR, Bishop RH, Born LJ, Daugherty DF, Lybik MJ, Shatara TJ, Scheidler MD, Wilson SA, Rex DK. A low-residue diet improved patient satisfaction with split-dose oral sulfate solution without impairing colonic preparation. *Gastrointest Endosc*. 2013;77(6):932-6.

Song KH, Suh WS, Jeong JS, Kim DS, Kim SW, Kwak DM, Hwang JS, Kim HJ, Park MW, Shim MC, Koo JI, Kim JH, Shon DH. Effectiveness of sodium picosulfate/magnesium citrate (PICO) for colonoscopy preparation. *Ann Coloproctol*. 2014;30(5):222-7.

Tan JJY, Tjandra JJ. Which is the optimal bowel preparation for colonoscopy - a meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2006;8(4):247-58.

Thomas G, Brozinsky S, Isenberg JI. Patient acceptance and effectiveness of a balanced lavage solution (Golytely) versus the standard preparation for colonoscopy. *Gastroenterology*. 1982;82:435-7.

Turner D, Benchimol EI, Dunn H, Griffiths AM, Frost K, Scaini V, Avolio J, Ling SC. Pico-Salax versus polyethylene glycol for bowel cleanout before colonoscopy in children: A randomized controlled trial. *Endoscopy*. 2009;41(12):1038-45.

US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, García FAR, Gillman MW, Harper DM, Kemper AR, Krist AH, Kurth AE, Landefeld CS, Mangione CM, Owens DK, Phillips WR, Phipps MG, Pignone MP, Siu AL. Screening for colorectal cancer. *Jama*. 2016;315(9):2564-75.

van Lieshout I, Munsterman ID, Eskes AM, Maaskant JM, van der Hulst R. Systematic review and meta-analysis: Sodium picosulphate with magnesium citrate as bowel preparation for colonoscopy. *United Eur Gastroenterol J*. 2017;5(7):917-43.

Vejzovic V, Wennick A, Idvall E, Agardh D, Bramhagen AC. Polyethylene glycol- or sodium picosulphate-based laxatives before colonoscopy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(3):414-9.

Vieira MC, Hashimoto CL, Carrilho FJ. Preparo de cólon para realização de colonoscopia: Estudo prospectivo randomizado comparativo entre solução de polietilenoglicol baixo volume mais bisacodil versus solução de manitol mais bisacodil. *Arq Gastroenterol*. 2012;49(2):162-8.

Voiosu T, Rațiu I, Voiosu A, Iordache T, Schipor A, Băicuș C, Sporea I, Voiosu R. Time for individualized colonoscopy bowel-prep regimens? A randomized controlled trial comparing sodium picosulphate and magnesium citrate versus 4-liter split-dose polyethylene glycol. *J Gastrointest Liver Dis*. 2013;22(2):129-34.

Voiosu T, Tanțău A, Voiosu A, Benguş A, Mocanu C, Smarandache B, Baicuș C, Vișovan I, Mateescu B. Preparation regimen is more important than patient-related factors: a randomized trial comparing a standard bowel preparation before colonoscopy with an individualized approach. *Rom J Intern Med.* 2017;55(1):36-43.

Wexner SD, Force T, Beck DE, Baron TH, Fanelli RD, Hyman N, Shen B, Wasco KE; American Society of Colon and Rectal Surgeons; American Society for Gastrointestinal Endoscopy; Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. 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. *Gastrointest Endosc.* 2006;63(7):894-909.

Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, Etzioni R, McKenna MT, Oeffinger KC, Shih YT, Walter LC, Andrews KS, Brawley OW, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Siegel RL, Wender RC, Smith RA. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(4):250-81.

Worthington J, Thyssen M, Chapman G, Chapman R, Geraint M. A randomised controlled trial of a new 2 litre polyethylene glycol solution versus sodium picosulphate + magnesium citrate solution for bowel cleansing prior to colonoscopy. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(2):481-8.

Xie Q, Chen L, Zhao F, Zhou X, Huang P, Zhang L, Zhou D, Wei J, Wang W, Zheng S. A meta-analysis of randomized controlled trials of low-volume polyethylene glycol plus ascorbic acid versus standard-volume polyethylene glycol solution as bowel preparations for colonoscopy. *PLoS One*. 2014;9(6):e99092.

Yoo IK, Lee JS, Chun HJ, Jeon YT, Keum B, Kim ES, Choi HS, Lee JM, Kim SH, Nam SJ, Kang HS, Lee HS, Kim CD, Um SH, Seo YS, Ryu HS. A randomized, prospective trial on efficacy and tolerability of low-volume bowel preparation methods for colonoscopy. *Dig Liver Dis*. 2015;47(2):131-7.

APÊNDICES

Apêndice A - Estratégias de busca nas bases eletrônicas e resultados

MEDLINE (Date de busca: 13/01/2019)

População

- #1, "colonoscopy", 41346
- #2, "colonoscopies", 36673
- #3, "bowel preparation", 9000
- #4, "bowel prep*", 3425
- #5, "bowel cleansing", 1321
- #6, "bowel clean*", 879
- #7, "colon preparation", 3983
- #8, "colon prep*", 281
- #9, "colon cleansing", 891
- #10, "colon clean*", 382
- #11, (colonoscopy OR colonoscopies OR bowel preparation OR bowel prep* OR bowel cleansing OR bowel clean* OR colon preparation OR colon prep* OR colon cleansing OR colon clean*), 50055

Intervenção

- #12, "picosulphate", 96
- #13, "picosulfate", 302
- #14, "sodium picosulphate", 91
- #15, "sodium picosulfate", 294
- #16, (sodium picosulfate OR sodium picosulphate OR picosulfate OR picosulphate), 294

Comparação

- #17, "polyethylene", 106248
- #18, "polyethylene glycol", 82921
- #19, "polyethylene glicol", 6
- #20, "polyethylene glycols", 69831
- #21, "polyethylene glicols", 106248
- #22, (polyethylene OR polyethylene glycol OR polyethylene glycols OR polyethylene glicol OR polyethylene glicols), 117556

Combinação

- #23, P (#11) AND I (#16), 227
- #24, P (#11) AND C (#22), 1364
- #25, I (#16) AND C (#22), 135
- #26, P (#11) AND I (#16) AND C (#22), 115
- #27, PIC (#26) AND random*, 72

EMBASE (Data de busca: 13/01/20)**População**

- #1, "colonoscopy", 81852
- #2, "colonoscopies", 8464
- #3, "bowel preparation", 6696
- #4, "bowel prep*", 7218
- #5, "bowel cleansing", 1488
- #6, "bowel clean*", 1724
- #7, "colon preparation", 457
- #8, "colon prep*", 614
- #9, "colon cleansing", 674
- #10, "colon clean*", 811
- #11, (colonoscopy OR colonoscopies OR "bowel preparation" OR "bowel prep*" OR "bowel cleansing" OR "bowel clean*" OR "colon preparation" OR "colon prep*" OR "colon cleansing" OR "colon clean*"), 85719

Intervenção

- #12, "picosulphate", 167
- #13, "picosulfate", 1151
- #14, "sodium picosulphate", 147
- #15, "sodium picosulfate", 334
- #16, ("sodium picosulfate" OR "sodium picosulphate" OR picosulfate OR picosulphate), 1193

Comparação

- #17, "polyethylene", 72736
- #18, "polyethylene glycol", 32013
- #19, "polyethylene glicol", 11
- #20, "polyethylene glycols", 1057
- #21, "polyethylene glicols", 0
- #22, (polyethylene OR "polyethylene glycol" OR "polyethylene glycols" OR "polyethylene glicol" OR "polyethylene glicols"), 72736

Combinação

- #23, P (#11) AND I (#16), 626
- #24, P (#11) AND C (#22), 1939
- #25, I (#16) AND C (#22), 327
- #26, P (#11) AND I (#16) AND C (#22), 282
- #27, PIC (#26) AND random*, 161

Scopus (Data de busca: 15/01/2020)

População

- #1, "colonoscopy", 91409
- #2, "colonoscopies", 8062
- #3, "bowel preparation", 9431
- #4, "bowel prep*", 9525
- #5, "bowel cleansing", 2806
- #6, "bowel clean*", 2939
- #7, "colon preparation", 1114
- #8, "colon prep*", 1143
- #9, "colon cleansing", 1561
- #10, "colon clean*", 1694
- #11, (colonoscopy OR colonoscopies OR "bowel preparation" OR "bowel prep*" OR "bowel cleansing" OR "bowel clean*" OR "colon preparation" OR "colon prep*" OR "colon cleansing" OR "colon clean*"), 97278

Intervenção

- #12, "picosulphate", 466
- #13, "picosulfate", 1269
- #14, "sodium picosulphate", 441
- #15, "sodium picosulfate", 592
- #16, ("sodium picosulfate" OR "sodium picosulphate" OR picosulfate OR picosulphate), 1482

Comparação

- #17, "polyethylene", 609658
- #18, "polyethylene glycol", 219289
- #19, "polyethylene glicol", 62
- #20, "polyethylene glycols", 219289
- #21, "polyethylene glicols", 62
- #22, (polyethylene OR "polyethylene glycol" OR "polyethylene glycols" OR "polyethylene glicol" OR "polyethylene glicols"), 609658

Combinação

- #23, P (#11) AND I (#16), 778
- #24, P (#11) AND C (#22), 3614
- #25, I (#16) AND C (#22), 682
- #26, P (#11) AND I (#16) AND C (#22), 525
- #27, PIC (#26) AND random*, 468

CENTRAL/Cochrane (Data de busca: 15/01/2020)**População**

- #1, "colonoscopy", 6240
- #2, "colonoscopies", 848
- #3, "bowel preparation", 2712
- #4, "bowel prep*", 3489
- #5, "bowel cleansing", 964
- #6, "bowel clean*", 1261
- #7, "colon preparation", 1569
- #8, "colon prep*", 2025
- #9, "colon cleansing", 724
- #10, "colon clean*", 947
- #11, (colonoscopy OR colonoscopies OR "bowel preparation" OR "bowel prep*" OR "bowel cleansing" OR "bowel clean*" OR "colon preparation" OR "colon prep*" OR "colon cleansing" OR "colon clean*"), 8749

Intervenção

- #12, "picosulphate", 91
- #13, "picosulfate", 211
- #14, "sodium picosulphate", 89
- #15, "sodium picosulfate", 204
- #16, ("sodium picosulfate" OR "sodium picosulphate" OR picosulfate OR picosulphate), 275

Comparação

- #17, "polyethylene", 5064
- #18, "polyethylene glycol", 2081
- #19, "polyethylene glicol", 3
- #20, "polyethylene glycols", 2362
- #21, "polyethylene glicols", 0
- #22, (polyethylene OR "polyethylene glycol" OR "polyethylene glycols" OR "polyethylene glicol" OR "polyethylene glicols"), 5064

Combinação

- #23, P (#11) AND I (#16), 245
- #24, P (#11) AND C (#22), 1089
- #25, I (#16) AND C (#22), 156
- #26, P (#11) AND I (#16) AND C (#22), 150
- #27, PIC (#26) AND random*, 138

CINAHL (Date of search: 15/01/2020)

Population

- #1, "colonoscopy", 13161
- #2, "colonoscopies", 13161
- #3, "bowel preparation", 1812
- #4, "bowel prep*", 1874
- #5, "bowel cleansing", 364
- #6, "bowel clean*", 600
- #7, "colon preparation", 224
- #8, "colon prep*", 312
- #9, "colon cleansing", 200
- #10, "colon clean*", 361
- #11, (colonoscopy OR colonoscopies OR "bowel preparation" OR "bowel prep*" OR "bowel cleansing" OR "bowel clean*" OR "colon preparation" OR "colon prep*" OR "colon cleansing" OR "colon clean*"), 14514

Intervention

- #12, "picosulphate", 51
- #13, "picosulfate", 89
- #14, "sodium picosulphate", 50
- #15, "sodium picosulfate", 83
- #16, ("sodium picosulfate" OR "sodium picosulphate" OR picosulfate OR picosulphate), 83

Comparação

- #17, "polyethylene", 8260
- #18, "polyethylene glycol", 3408
- #19, "polyethylene glicol", 0
- #20, "polyethylene glycols", 3408
- #21, "polyethylene glicols", 0
- #22, (polyethylene OR "polyethylene glycol" OR "polyethylene glycols" OR "polyethylene glicol" OR "polyethylene glicols"), 8260

Combinação

- #23, P (#11) AND I (#16), 54
- #24, P (#11) AND C (#22), 497
- #25, I (#16) AND C (#22), 33
- #26, P (#11) AND I (#16) AND C (#22), 29
- #27, PIC (#26) AND random*, 19

LILACS (Data de busca: 15/01/2020)**População**

- #1, "colonoscopy", 1023
- #2, "colonoscopies", 715
- #3, "bowel preparation", 0
- #4, "bowel prep", 0
- #5, "bowel cleansing", 0
- #6, "bowel clean", 0
- #7, "colon preparation", 0
- #8, "colon prep", 0
- #9, "colon cleansing", 0
- #10, "colon clean*", 0
- #11, (colonoscopy OR colonoscopies OR "bowel preparation" OR "bowel prep" OR "bowel cleansing" OR "bowel clean*" OR "colon preparation" OR "colon prep" OR "colon cleansing" OR "colon clean"), 1029

Intervenção

- #12, "picosulphate", 7
- #13, "picosulfate", 8
- #14, "sodium picosulphate", 0
- #15, "sodium picosulfate", 0
- #16, ("sodium picosulfate" OR "sodium picosulphate" OR picosulfate OR picosulphate), 12

Comparação

- #17, "polyethylene", 763
- #18, "polyethylene glycol", 200
- #19, "polyethylene glicol", 0
- #20, "polyethylene glycols", 200
- #21, "polyethylene glicols", 0
- #22, (polyethylene OR "polyethylene glycol" OR "polyethylene glycols" OR "polyethylene glicol" OR "polyethylene glicols"), 763

Combinação

- #23, P (#11) AND I (#16), 9
- #24, P (#11) AND C (#22), 17
- #25, I (#16) AND C (#22), 1
- #26, P (#11) AND I (#16) AND C (#22), 0
- #27, PIC (#26) AND random*, 1

Apêndice B - Registro da publicação da dissertação

NCBI Resources ▾ How To ▾ Sign in to NCBI

PubMed.gov PubMed Search

Create RSS Create alert Advanced Help

Click here to try the **New PubMed!**
An updated version of PubMed is now available.
Come see the new improvements to the interface!

Format: Abstract ▾ Send to ▾

World J Gastrointest Endosc. 2018 Dec 18;10(12):422-441. doi: 10.4253/wjge.v10.i12.422.

Sodium picosulphate or polyethylene glycol before elective colonoscopy in outpatients? A systematic review and meta-analysis.

Rocha RSP¹, Ribeiro JB², de Moura DTH¹, Bernardo WM¹, Minata MK¹, Morita FHA¹, Aquino JCM¹, Baba ER¹, Miyajima NT¹, de Moura EGH¹.

Author information

Abstract

AIM: To determine the best option for bowel preparation [sodium picosulphate or polyethylene glycol (PEG)] for elective colonoscopy in adult outpatients.

METHODS: A systematic review of the literature following the PRISMA guidelines was performed using Medline, Scopus, EMBASE, Central, Cinahl and Lilacs. No restrictions were placed for country, year of publication or language. The last search in the literature was performed on November 20th, 2017. Only randomized clinical trials with full texts published were included. The subjects included were adult outpatients who underwent bowel cleansing for elective colonoscopy. The included studies compared sodium picosulphate with magnesium citrate (SPMC) and PEG for bowel preparation. Exclusion criteria were the inclusion of inpatients or groups with specific conditions, failure to mention patient status (outpatient or inpatient) or dietary restrictions, and permission to have unrestricted diet on the day prior to the exam. Primary outcomes were bowel cleansing success and/or tolerability of colon preparation. Secondary outcomes were adverse events, polyp and adenoma detection rates. Data on intention-to-treat were extracted by two independent authors and risk of bias assessed through the Jadad scale. Funnel plots, Egger's test, Higgins' test (I^2) and sensitivity analyses were used to assess reporting bias and heterogeneity. The meta-analysis was performed by computing risk difference (RD) using Mantel-Haenszel (MH) method with fixed-effects (FE) and random-effects (RE) models. Review Manager 5 (RevMan 5) version 6.1 (The Cochrane Collaboration) was the software chosen to perform the meta-analysis.

RESULTS: 662 records were identified but only 16 trials with 6200 subjects were included for the meta-analysis. High heterogeneity among studies was found and sensitivity analysis was needed and performed to interpret data. In the pooled analysis, SPMC was better for bowel cleansing [MH FE, RD 0.03, IC (0.01, 0.05), $P = 0.003$, $I^2 = 33\%$, NNT 34], for tolerability [MH RE, RD 0.08, IC (0.03, 0.13), $P = 0.002$, $I^2 = 88\%$, NNT 13] and for adverse events [MH RE, RD 0.13, IC (0.05, 0.22), $P = 0.002$, $I^2 = 88\%$, NNT 7]. There was no difference in regard to polyp and adenoma detection rates. Additional analyses were made by subgroups (type of regimen, volume of PEG solution and dietary recommendations). SPMC demonstrated better tolerability levels when compared to PEG in the following subgroups: "day-before preparation" [MH FE, RD 0.17, IC (0.13, 0.21), $P < 0.0001$, $I^2 = 0\%$, NNT 6], "preparation in accordance with time interval for colonoscopy" [MH RE, RD 0.08, IC (0.01, 0.15), $P = 0.02$, $I^2 = 54\%$, NNT 13], when compared to "high-volume PEG solutions" [MH RE, RD 0.08, IC (0.01, 0.14), $I^2 = 89\%$, $P = 0.02$, NNT 13] and in the subgroup "liquid diet on day before" [MH RE, RD 0.14, IC (0.06, 0.22), $P = 0.0006$, $I^2 = 81\%$, NNT 8]. SPMC was also found to cause fewer adverse events than PEG in the "high-volume PEG solutions" [MH RE, RD -0.18, IC (-0.30, -0.07), $P = 0.002$, $I^2 = 79\%$, NNT 6] and PEG in the "low-residue diet" subgroup [MH RE, RD -0.17, IC (-0.27, 0.07), $P = 0.0008$, $I^2 = 86\%$, NNT 6].

CONCLUSION: SPMC seems to be better than PEG for bowel preparation, with a similar bowel cleansing success rate, better tolerability and lower prevalence of adverse events.

KEYWORDS: Bowel cleansing success; Colonoscopy; Meta-analysis; Polyethylene glycol; Randomized clinical trials; Sodium picosulphate; Tolerability

PMID: 30831405 PMCID: PMC6323500 DOI: 10.4253/wjge.v10.i12.422

Free PMC Article

Full text links

Free BPG Article PMC Full text

Save items

Add to Favorites

Similar articles

Review Systematic review and meta-analysis: sodium picosulfate/r [Eur J Clin Pharmacol. 2016]

Review Systematic review and meta-analysis: Sodium picos [United European Gastroenterol ...]

A randomized, endoscopist-blinded, prospective trial to compare the [Scand J Gastroenterol. 2014]

White Diet with split-dose Picosalax is preferred, better tolerated, and non-inferior [JGH Open. 2017]

A randomised controlled trial of a new 2 litre polyethylene glycol sc [Curr Med Res Opin. 2008]

See reviews... See all...

Cited by 1 PubMed Central article

Review Role of endoscopic vacuum therapy in the managem [World J Gastrointest Endosc. 2...]

Related information

MedGen

References for this PMC Article

Free in PMC

Cited in PMC

Search details

("sodium, dietary"[MeSH Terms] OR