RENZO FEITOSA RUIZ

**Avaliação do pH e do volume gástrico residual
após preparo de cólon com manitol: estudo
prospectivo randomizado comparando
procedimento realizado 3 horas *versus* 6 horas
depois**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. José Jukemura

**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

Ruiz, Renzo Feitosa

Avaliação do pH e do volume gástrico residual após
preparo de cólon com manitol : estudo prospectivo
randomizado comparando procedimento realizado 3
horas versus 6 horas depois / Renzo Feitosa Ruiz. --
São Paulo, 2020.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: José Jukemura.

Descritores: 1.Manitol 2.Colonoscopia
3.Esvaziamento gástrico 4.Conteúdo gastrointestinal
5.Jejum

USP/FM/DBD-149/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

“Se vi mais longe foi por estar de pé sobre ombros de gigantes.”

“If I have seen further it is by standing on the shoulders of Giants.”

Isaac Newton

Ao meu querido e amado irmão Marcel (*i. m.*), que me fez acreditar sempre em mim mesmo e no meu potencial, me ensinou a ter um espírito livre e uma mente aberta a qualquer pessoa ou situação da vida e me revelou o significado e a felicidade em tentar constantemente abordar a vida com a máxima intensidade. Sem ele, nada disso seria possível. Nos reencontraremos novamente.

AGRADECIMENTOS

Aos professores Prof. Dr. Paulo Roberto Arruda Alves, Prof. Paulo Sakai e Dr. Shinichi Ishioka, por terem dado suas contribuições para a Faculdade de Medicina para que pudesse haver um Departamento de Gastroenterologia com os pilares tão magníficos e singulares como os que há hoje.

Ao Prof. Dr. José Jukemura, meu orientador e um dos coordenadores do Serviço de Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por se manter como uma inesgotável força de ensino, além do apoio e do incentivo constante para a realização desta tese.

Ao Dr. Bruno Costa Martins, ao Dr. Carlos Kiyoshi Furuya Junior e ao Prof. Dr. Paulo Roberto Arruda Alves, membros da banca de qualificação desta tese, pelas grandes contribuições na elaboração final, além de demonstrarem preocupação genuína com o meu aprendizado e amadurecimento científico.

À Dra. Sônia Fylyk, médica endoscopista, habilidosa, extremamente detalhista, com quem tenho o prazer de trabalhar e aprender a cada dia com sua experiência. Foi uma grande incentivadora desse trabalho. Minha gratidão.

Ao Dr. Marcos Eduardo Lera dos Santos e ao Sergio Eiji Matuguma por serem eternos modelos a serem seguidos por todos os médicos em formação. Considero-os, pessoalmente, como referências nacionais de endoscopistas biliopancreáticos. Ambos têm uma característica rara. Detêm o prazer em compartilhar desde conhecimento básicos com médicos jovens até discussões de casos complexos com experts. Obrigado por toda a formação que me deram e por gozar de suas amizades. Em especial ao Dr. Marcos Lera que me ensinou desde os primeiros passos, tanto na colangiografia retrógrada endoscópica quanto na ecoendoscopia.

Ao Prof. Dr. Paulo Roberto Arruda Alves, pela idealização e esforço para a concretização desse projeto. Não teria sido possível sem ele. Trabalhando juntos há quase dez anos, desenvolvemos vínculos pessoais de respeito mútuo e uma grande amizade. Minha eterna gratidão.

Aos meus amigos do projeto Endoscopia Terapêutica que se tornou hoje, graça ao esforço de todos seus membros, o maior portal da especialidade da América Latina. Sua missão sempre foi, e sempre será, compartilhar conhecimento. Obrigado a vocês pelo incentivo. São eles: Dr. Bruno Costa Martins, Dr. Felipe Paludo Salles, Dr. Ivan Roberto Bonotto Orso, Dr. Bruno Frederico Oliveira Azevedo Medrado, Dr. Guilherme Sauniti Lopes, Dr. Matheus Cavalcante Franco.

Ao meu pai João Ruiz Silva, médico habilidoso e ser humano generoso, meu grande exemplo de superação e dedicação profissional, além de ter me passado tantos valores éticos e morais. Meu norte.

A minha mãe Marizete Feitosa Ruiz, pilar de força de nossa família. Obrigada por ser quem é. Não teria sido possível sem ela. Não mesmo. Ser humano único.

Ao meu irmão Denis Feitosa Ruiz com quem divido alegrias e angústias há 39 anos. Sorrimos e choramos juntos, muitas vezes. O que importa é que sigamos no mesmo rumo. É um privilégio cuidar de vidas ao seu lado.

Ana Márcia Vasconcellos Carvalho Ruiz, minha amada esposa, sem seu incentivo fundamental e compreensão pelos muitos momentos de ausência, nada disso seria possível. Obrigado mesmo por tudo. Para você, meu amor eterno, meu coração.

Luiza e Rafael, meus filhos, sem palavras, a razão de tudo. Para vocês, a minha alma.

À Vilma Libério, secretária da Pós-Graduação do programa de Ciências em Gastroenterologia, pela paciência, pela disponibilidade e pela torcida infindável pelo sucesso de todos os alunos.

Esta tese 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 tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS.....	11
2.1	Objetivo Primário	12
2.2	Objetivo Secundário	12
3	MÉTODOS	13
3.1	Aspectos Éticos.....	14
3.2	Informações Institucionais	15
3.3	Amostra.....	15
3.3.1	Cálculo amostral	15
3.3.2	Seleção dos pacientes	15
3.4	CrITÉRIOS de Inclusão e Exclusão	16
3.4.1	CrITÉRIOS de inclusão.....	16
3.4.2	CrITÉRIOS de exclusão.....	16
3.5	Etapas Técnicas dos Procedimentos.....	17
3.5.1	Preparo de cólon.....	17
3.5.2	Sedação.....	17
3.5.3	Procedimentos endoscópicos e a coleta do volume gástrico.....	20
3.6	Coleta de Dados.....	21
3.7	Métodos Estatísticos	21
3.8	Origem dos Recursos Financeiros	23
4	RESULTADOS	24
5	DISCUSSÃO.....	37
6	CONCLUSÕES.....	45
7	ANEXOS.....	47
8	REFERÊNCIAS	60
	APÊNDICE	71

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASA	- Sociedade Americana de Anestesiologistas
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CO ₂	- Dióxido de carbono
DM	- Diabetes mellitus
ECPR	- Ensaio clínico prospectivo e randomizado
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HESAP	- Hospital Estadual de Sapopemba
IC	- Intervalo de confiança
NO	- Óxido nítrico
PEG	- Polietilenoglicol
VGR	- Volume gástrico residual

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - CV 150 - Olympus Optical, Tóquio, Japão	19
Figura 2 - GIF-Q 150 - Olympus Optical, Tóquio, Japão	19
Figura 3 - CF-Q 150L - Olympus Optical, Tóquio, Japão.....	19
Figura 4 - Frasco coletor	20
Figura 5 - Phmetro digital portátil	20
Figura 6 - Fluxograma do estudo	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Amostra total do estudo estratificada por intervenção e efetividade da randomização	27
Tabela 2 - Médias previstas ajustadas e intervalos de confiança de 95% para medidas de resultados	28
Tabela 3 - Efeitos das intervenções nos resultados entre três subgrupos de pacientes	29

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Valores do VGR (mL) e do pH nos dois grupos estudados	28
Gráfico 2 - Associação entre as duas intervenções e VGR (mL), logaritmo do VGR (mL) e pH para pacientes com IMC acima de 26,4	30
Gráfico 3 - Associação entre as duas intervenções e volume residual gástrico (mL), logaritmo do volume residual gástrico (mL) e pH para pacientes com escore na escala de Boston menor que nove	31
Gráfico 4 - Associação entre as duas intervenções e volume residual gástrico (mL), logaritmo do volume residual gástrico (mL) e pH para pacientes com pontuação na escala de Boston igual a 9	32
Gráfico 5 - Associação entre as duas intervenções e volume residual gástrico (mL), logaritmo do volume residual gástrico (mL) e pH dos pacientes categorizados como ASA I de acordo com a classificação de risco da Sociedade Americana de Anestesiologia	33
Gráfico 6 - Associação entre as duas intervenções e volume residual gástrico (mL), logaritmo do volume residual gástrico (mL) e pH dos pacientes categorizados como ASA II de acordo com a classificação de risco da Sociedade Americana de Anestesiologia	34
Gráfico 7 - Associação entre as duas intervenções e o VGR (mL), o logaritmo do VGR (mL) e o pH para pacientes com diabetes mellitus	35

Gráfico 8 - Associação entre as duas intervenções e o VGR (mL), o logaritmo do VGR (mL) e o pH para pacientes com hipotireoidismo.....	36
--	----

RESUMO

Ruiz RF. *Avaliação do pH e do volume gástrico residual após preparo de cólon com manitol*: estudo prospectivo randomizado comparando procedimento realizado 3 versus 6 horas depois [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: o manitol ainda é utilizado para o preparo intestinal em muitos países, porém pouco se sabe sobre o momento ideal de administração antes do procedimento de colonoscopia. A aspiração pulmonar pode ser uma das complicações, com incidência aproximada de 0,08% a 0,18%. Pelo fato de não haver estudos sobre o tempo de jejum prévio a ser adotado em pacientes que receberão manitol para realizar uma colonoscopia, normalmente os serviços brasileiros seguem protocolos próprios e adotam diversos períodos de jejum. Há alguns serviços que, mesmo para líquidos, ainda se baseiam em tempos de jejum prolongados, como de 8 horas; há outros que adotam o manitol como líquido claro e seguem a recomendação da Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA), ou seja, jejum de apenas 2 horas antes do procedimento. Portanto, é fundamental avaliar o tempo de jejum ideal da administração do manitol antes dos procedimentos endoscópicos.

Objetivo: comparar o potencial hidrogeniônico (pH) e o volume gástrico residual (VGR) de pacientes submetidos ao preparo de cólon com manitol para exame de colonoscopia realizado após 3 e 6 horas. **Métodos:** ensaio clínico prospectivo e randomizado (ECPR) com um índice de alocação de 50:50 de dois tempos distintos de realização da colonoscopia após preparo de cólon com manitol a 10% em pacientes encaminhados ao Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital Estadual Sapopemba (HESAP). Foram incluídos pacientes ambulatoriais com solicitação do médico responsável para a realização de endoscopia digestiva alta e colonoscopia no mesmo dia, com idade superior a 18 anos, sem antecedentes de cirurgias gástricas e com um risco anestésico classificado pela ASA I e II. O preparo de cólon com manitol foi realizado com a ingestão de 1000 mililitros de uma solução de manitol a 10% (500 mililitros de manitol 20% mais 500 mililitros de água filtrada) ofertada na quantidade de 250 ml a cada 15 minutos. Esses pacientes não receberam medicações que aumentassem o esvaziamento gástrico. A colonoscopia foi realizada após a endoscopia digestiva alta, em dois tempos distintos: 3 *versus* 6 horas após a finalização do preparo. Durante a endoscopia digestiva alta, foi medido o volume gástrico residual e avaliado o pH com um phmetro digital portátil. **Resultados:** o estudo foi realizado em 100 participantes randomizados em dois grupos, sendo um grupo composto de pacientes que realizaram os exames com 3 horas (grupo I) após a ingestão de manitol e o outro após 6 horas (grupo II), sendo os pacientes no grupo II

mais jovens [51,71 ($\pm$ 20,46) *versus* 59,73 ($\pm$ 18,69); p = 0,041] e apresentando maior índice de massa corporal (IMC) [28,55 ($\pm$ 5,15) *versus* 26,35 ($\pm$ 5,78); p = 0,046] do que o grupo I. Os presentes resultados ajustados, considerando diferenças presentes antes da intervenção, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos nem para o volume gástrico residual nem para os valores de pH para ambos os braços. Porém o subgrupo de pacientes com diabetes mellitus (DM) mostrou valores maiores de volume gástrico residual no grupo I (127 ml *versus* 43,4 ml). **Conclusão:** Os volumes gástricos residuais e os índices de pH não apresentaram diferenças estatisticamente significativas em relação aos dois grupos estudados. Apesar de os volumes gástricos residuais terem sido maiores no grupo I em relação ao II nos **subgrupos** dos pacientes com diabetes mellitus e hipotireoidismo, houve diferença estatisticamente significativa apenas em relação ao VGR no grupo dos pacientes diabéticos. Como os protocolos de jejum prolongado podem resultar em eventos adversos, como desidratação e desequilíbrio eletrolítico, pode-se afirmar, com base nos presentes achados, que o preparo colônico com manitol em períodos de jejum mais curtos, como 3 horas, pode ser adotado de maneira segura e rotineira.

Descritores: Manitol; Colonoscopia; Esvaziamento gástrico; Conteúdo gastrointestinal; Jejum.

ABSTRACT

Ruiz RF. *Assessment of pH and residual gastric volume after colon preparation with mannitol*: prospective randomized and controlled study comparing procedure performed three versus six hours after mannitol ingestion [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

Introduction: Although mannitol is still used for bowel preparation in several countries, little is known about the best time for its administration before colonoscopy. Pulmonary aspiration may be one of the complications, with an approximate incidence between 0.08% and 0.018%. Due to the lack of studies on the prior fasting period to be adopted in patients about to receive mannitol for colonoscopy, Brazilian endoscopy services follow their own protocol, adopting different fasting periods. Some are still based on fasting periods as long as eight hours, even for liquids, and others use mannitol as a clear liquid and follow the ASA recommendation, which is a fasting time of only two hours before the procedure. Therefore, it is critical to evaluate the ideal fasting period for mannitol administration prior to endoscopic procedures. **Objective:** to conduct a randomized clinical trial comparing pH and gastric residual volumes (GRV) between two different pre-colonoscopy mannitol regimens, namely, a three versus a six-hour ingestion of mannitol prior to colonoscopy. **Methods:** prospective and randomized clinical trial with a 50:50 allocation index of two different times of colonoscopy after colon preparation with 10% mannitol in patients referred to the Gastrointestinal Endoscopy Department of Sapopemba State Hospital (HESAP). Outpatients over 18 years were included in the trial by means of a doctor's request for upper digestive endoscopy and colonoscopy to be performed on the same day. These patients had no previous history of gastric surgery and their anesthetic risk classified by the American Society of Anesthesiologists was below III. Mannitol colon preparation was performed by ingesting 1000 milliliters of a 10% mannitol solution (500 milliliters of 20% mannitol with 500 milliliters of filtered water) offered in the amount of 250 mL every 15 minutes. These patients did not receive medications that increase gastric emptying. Colonoscopy was performed after upper digestive endoscopy, in two distinct periods: three versus six hours after finishing the preparation. During the upper digestive endoscopy, the volume of residual gastric juice was measured, and its pH assessed with a digital pH-meter. **Results:** Our study was carried out with 100 participants randomized in two groups, one of which made up by patients who had undergone the procedure three hours after ingesting mannitol (group I) and the other one six hours after ingesting it (group II), and patients in the six - hour group were younger [51.71 ($\pm$ 20.46) versus 59.73 ($\pm$ 18.69); p = 0.041] and presented a higher BMI [28.55 ($\pm$ 5.15) versus 26.35 ($\pm$ 5.78); p = 0.046] than their three -

hour group counterparts. Our results adjusted for baseline differences did not show statistically significant differences between the two groups, neither for gastric residual volume nor for pH measurements in both intervention arms before procedures. However, the subgroup of patients with diabetes mellitus (DM) revealed higher values of gastric residual volume in the three - hour intervention arm (127 mL versus 43.4 mL). **Conclusion:** gastric residual volumes and pH indices did not present statistically significant differences in relation to the two groups studied. Although gastric residual volumes were higher in group I compared to II in the subgroups of patients with diabetes mellitus and hypothyroidism, there was a statistically significant difference only in relation to GRV in the group of diabetic patients. As prolonged fasting protocols may result in adverse events such as dehydration and electrolyte imbalance, it can be stated from the present findings that colonic preparation with mannitol in shorter fasting periods, such as 3 hours, can be adopted in safe and routine manner.

Descriptors: Mannitol; Colonoscopy; Gastric emptying; Gastrointestinal contents; Fasting.

1 INTRODUÇÃO

A colonoscopia é considerada o padrão-ouro para diagnosticar lesões da mucosa colônica (Parra-Blanco *et al.*, 2014). A limpeza adequada do cólon, também conhecida como preparo intestinal, é um fator chave na visualização completa da mucosa, aumentando a precisão diagnóstica do exame (Levin *et al.*, 2008; Park *et al.*, 2016). O preparo colônico insuficiente está associado a um baixo rendimento diagnóstico, a uma taxa mais elevada de procedimentos cancelados, ao aumento de custos correspondentes, a procedimentos mais demorados e a um maior risco de complicações (Parra-Blanco *et al.*, 2014). Vários fatores foram identificados na literatura como abaixo do ideal para o preparo intestinal; incluindo, diabetes, hipertensão, cirrose, constipação, idade, sexo masculino, uso de antidepressivos tricíclicos, nível educacional, história de cirurgia abdominal, não seguimento das orientações pré-preparo e, ainda, o não cumprimento do tempo de preparo intestinal prévio à colonoscopia (Levin *et al.*, 2008; Bechtold *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2018). Estudos recentes, inclusive, sugerem que o intervalo de tempo entre o último horário em que foi consumida a solução utilizada para o preparo e o início da colonoscopia é um fator significativo na determinação da eficácia da limpeza (Kim *et al.*, 2014). No entanto esse intervalo de tempo ideal ainda é controverso.

Em alguns serviços, foram relatados índices de preparos inadequados em torno de 10% a 20% de todos os pacientes submetidos à colonoscopia, levando a um custo extra de 12% a 22% (Byrne, 2002). Um dos fatores determinantes para essas taxas de insucessos tão altas foi o momento da administração do agente laxativo.

A literatura sobre esse assunto é controversa, no entanto foi relatado que mais de 7 horas de intervalo entre a ingestão do agente laxativo e a colonoscopia contribui para um preparo insuficiente e, ainda, os piores resultados relacionados com a limpeza colônica foram relatados quando esse intervalo foi de 19 horas ou mais (Kim *et al.*, 2014). Apesar de não haver na literatura um consenso sobre o número exato de horas em que, se passadas, começam a prejudicar a qualidade do preparo, já há evidências de que intervalos maiores que 6 a 8 horas não devem ser adotados (Kim *et al.*, 2014). Em contraste, colonoscopias realizadas dentro de 3 a 6 horas a partir da última ingestão do agente laxativo demonstraram melhor qualidade da limpeza intestinal (Church, 1998; Kim *et al.*, 2014). Diante desses resultados conflitantes, ainda há muito espaço para investigar intervalos de tempo clinicamente adequados entre a ingestão do preparo intestinal e o início de uma colonoscopia a fim de obter um preparo intestinal de qualidade.

Um preparo intestinal adequado é fundamental, pois diminui o risco de complicações e aumenta a acurácia diagnóstica.

A aspiração pulmonar é uma dessas complicações, com uma incidência aproximada de 0,08% a 0,18% (Cooper *et al.*, 2013). Há anos vem sendo utilizada uma combinação de um benzodiazepínico com um narcótico

(os mais administrados são o midazolam e o cloridrato de fentanila), que causam uma sedação consciente, mas, em especial na última década, a utilização do propofol foi introduzida na prática diária para sedar pacientes durante exames endoscópicos. Essa droga, no entanto, causa uma sedação profunda, deixando as vias aéreas desprotegidas em caso de regurgitação do conteúdo gástrico durante os exames. Por esse motivo, quando esse medicamento é utilizado, o risco de aspiração e, conseqüentemente, de uma pneumonia broncoaspirativa vem aumentando (Shaukat *et al.*, 2017).

O risco e as conseqüências da broncoaspiração podem ser minimizados com medidas que visam manter o volume gástrico residual (VGR) baixo (Greenfield *et al.*, 1996; Jolliffe, 2009), sendo assim, o esvaziamento gástrico é fundamental para garantir essa redução (Coriat *et al.*, 2014). Estudos sugerem que o tempo de jejum antes da sedação é o fator primordial na determinação do volume gástrico residual. Em estudo publicado, Coriat *et al.* (2014) avaliaram o volume gástrico residual por meio de ultrassom de pacientes que foram submetidos ao preparo colônico com fosfato de sódio e evidenciaram que após um período de duas horas o VGR mantinha-se em um valor aproximado de 20 ml, porém não houve uma redução adicional desse volume em tempos de jejum prolongado. Convencionalmente, o jejum prolongado é recomendado antes da endoscopia para evitar a broncoaspiração, embora seja improvável que o aumento do tempo de jejum para o líquido diminua o risco de aspiração, já que os fluidos claros deixam rapidamente o estômago (Greenfield *et al.*, 1996).

Foi demonstrado que, em regimes de doses divididas, em que metade do preparo é ofertado na noite anterior e a outra metade, no dia do exame, comparado com o preparo convencional, os volumes gástricos residuais foram similares (Agrawal *et al.*, 2016).

Apesar de toda essa literatura, várias instituições ainda recomendam e praticam o jejum pré-anestésico de 6 a 8 horas a fim de prevenir uma eventual broncoaspiração, porém a Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA) já preconiza um jejum de apenas 2 horas para líquidos claros (Practice..., 2017). Além disso, mesmo em condições de jejum, o estômago secreta suco gástrico a uma taxa de 50 mL/hora (Minami e McCallum, 1984; Guyton, 1986; Sherwood, 2007). De acordo com estudos recentes (Huffman *et al.*, 2010; Agrawal *et al.*, 2016; Xue *et al.*, 2017), líquidos claros administrados 2 a 4 horas antes do procedimento, em regimes de doses divididas, resultaram em menor risco de aspiração, com volumes gástricos abaixo de 25 mL e pH maior que 2,5. Outro trabalho (Greenfield *et al.*, 1996) confirmou que beber 330 mL de água aproximadamente 2 horas antes de uma endoscopia não alterou o volume nem o pH do conteúdo gástrico. Por esse motivo, a fim de reduzir o risco associado à broncoaspiração e, também, em contrapartida às eventuais complicações decorrentes do jejum prolongado, é importante otimizar o tempo ideal de jejum pré-sedação antes da colonoscopia.

O principal mecanismo fisiopatológico envolvido na pneumonite química é a lesão pulmonar aguda por ácido e, particularmente, de material gástrico, sem processo infeccioso concomitante. A magnitude do acometimento é diretamente relacionada ao pH e ao volume do conteúdo aspirado. Acredita-se

que para que haja lesão sejam necessários pH menor que 2,5 e quantidade maior que 0,3 mL/kg (20 mL a 25 mL em adultos) (Exarhos *et al.*, 1965; Fisk *et al.*, 1970; James *et al.*, 1984). A agressão pulmonar é bifásica: o primeiro pico (2 horas após a aspiração), resulta do efeito cáustico direto na interface alvéolo-capilar. Posteriormente, ocorre o segundo pico (4 a 6 horas), associado à infiltração de neutrófilos no alvéolo e interstício pulmonar, com achados histológicos característicos de inflamação aguda. Em 48 horas, pode haver a formação de membrana hialina. Estudos bacteriológicos normalmente mostram material inicialmente estéril, mas pode haver a possibilidade de infecção bacteriana subsequente (Gibbs e Modell, 1994).

Juntamente com a administração no momento apropriado, as soluções utilizadas nos preparos intestinais precisam ser seguras, palatáveis e eficazes (Bechtold *et al.*, 2016). O manitol é um oligossacarídeo de alto peso molecular, não absorvível, utilizado em soluções hiperosmóticas. É classificado como laxante osmótico. É bem tolerado quando misturado com suco coado de frutas cítricas, especialmente o limão, para equilibrar seu sabor adocicado. Porém, muitos serviços também preconizam sua diluição apenas com água filtrada. Hecketwseiler *et al.* (1976), Champault e Patel (1977), Newstead e Morgan (1979), Brenner *et al.* (1980) e Habr-Gama *et al.* (1981) foram os precursores do uso dessa solução no preparo colônico.

Nessas séries, o manitol mostrou-se eficiente como solução de limpeza, conferindo um aprimoramento ao preparo anterógrado, pois eliminou a necessidade do uso de sonda nasogástrica, a qual se fazia necessária em razão de grandes infusões de soluções salinas por essa via.

O desconforto referido por muitos pacientes com a limpeza mecânica dos cólons, por meio de lavagens, e os distúrbios hidroeletrolíticos gerados pela irrigação digestiva contínua de alto débito para a limpeza intestinal proposta por Hewitt *et al.*, em 1973, fez com que o uso do manitol se firmasse como uma atraente alternativa para o preparo intestinal na década de 1980.

O preparo do cólon com solução de manitol inicia-se pela dieta sem fibras ou resíduos, estimulando líquidos em abundância, na véspera do exame, evitando-se leite e líquidos com corantes escuros, como suco de uva, morango e refrigerantes de cola, por exemplo.

Como dito, habitualmente, orienta-se a administração da solução de manitol a 20% diluída em igual volume de suco de laranja ou limão, coados, ou mesmo água filtrada resultando em solução de manitol a 10%, em um volume total de 1000 mL. Essa quantidade é tomada em volume de 250 mL a cada 15 minutos, no máximo, em 2 horas (o ideal é em menos de uma hora). Se o paciente tiver condições, é de fundamental importância que deambule. O tempo médio entre o início da ingestão da solução e a evacuação considerada adequada, isto é, líquido claro sem resíduos, é de 2 a 3 horas (variando de 1 a 4 horas e meia).

O manitol é adocicado e, por conta do grande volume ingerido rapidamente, pode causar náuseas. Esse sintoma pode ser amenizado, administrando-se antieméticos, como metoclopramida e bromoprida, via oral ou endovenosa, antes do início do manitol. Sempre que possível, principalmente em pacientes internados, deve-se escolher a metoclopramida, por sua ação motora sobre o trânsito gastrointestinal, e não apenas antiemética.

O manitol é comparativamente tão efetivo e bem tolerado como soluções utilizadas mais comumente em outros países como o polietilenoglicol (PEG) e o fosfato de sódio oral (Church, 1998). De acordo com um estudo, em comparação com pacientes que receberam PEG, os que receberam manitol foram capazes de completar o preparo em maior porcentagem (Saunders *et al.*, 1995). Da mesma forma, um número maior de pacientes achou o sabor do manitol mais agradável em comparação ao do PEG.

Há relatos de o manitol estar associado a gases potencialmente explosivos (hidrogênio e metano), que poderiam levar a uma eventual explosão colônica quando combinados com oxigênio como agente insuflador (Saunders *et al.*, 1995). Porém, há um estudo nacional (Paulo *et al.*, 2016), com um grande número de pacientes, onde o resultado obtido evidencia a segurança do preparo colônico com manitol, haja vista que tal trabalho comparou dois grupos que foram submetidos a preparações intestinais distintas, sendo um com manitol e outro com Fosfosoda (NaP). O grupo que ingeriu a NaP apresentou uma concentração maior de metano do que o grupo do manitol, indicando assim a segurança do uso de manitol para preparo de cólon, no que diz respeito à dosagem de metano.

Teoricamente, o uso de dióxido de carbono (CO₂) durante a insuflação poderia diminuir o risco de combustão, porém, na prática, a maioria dos serviços não adota o uso regular de CO₂. Em razão da eficácia na limpeza intestinal, melhor tolerância, baixas taxas de complicação e baixos custos, o manitol é o principal laxativo utilizado no Brasil.

Por conta da falta de estudos sobre o tempo de jejum prévio a ser adotado em pacientes que receberão manitol para realização de uma colonoscopia, normalmente os serviços brasileiros seguem um protocolo próprio, adotando diversos períodos de jejum. Há alguns que ainda se baseiam em tempos de jejum prolongados como 8 horas, mesmo para líquidos, e outros que adotam o manitol como líquido claro e seguem a recomendação da ASA, ou seja, jejum de apenas 2 horas antes do procedimento.

Portanto é fundamental avaliar o tempo seguro de jejum antes da administração do manitol para procedimentos endoscópicos.

Embora alguns serviços evitem o uso de manitol em virtude de relatos envolvendo a associação desse agente com uso de eletrocautério com casos de explosão colônica durante procedimentos cirúrgicos (Ladas *et al.*, 2007), a maioria dos serviços de endoscopia no país o utiliza. Em um estudo realizado no Hospital das Clínicas na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Vieira *et al.* (2012) realizaram um estudo comparativo entre uma solução de polipetilenoglicol de baixo volume mais bisacodil *versus* uma solução de manitol mais bisacodil, onde evidenciaram que a qualidade do preparo em ambos os grupos foi semelhante, apesar de o grupo que recebeu a solução de polietilenoglicol ter obtido uma maior tolerabilidade, aceitabilidade e segurança em relação ao grupo que ingeriu manitol mais bisacodil nesse trabalho.

A relação osmolaridade/esvaziamento gástrico ainda é muito debatida. Alguns estudos relatam que existe uma relação proporcional entre a osmolaridade e a velocidade do esvaziamento gástrico (Rossoni *et al.*, 2008),

enquanto outros concluem que soluções que apresentam alta osmolaridade necessitam de mais tempo para deixar o estômago (Petring e Blake, 1993). Essa dúvida na literatura e a falta de estudos sobre o tempo de jejum seguro com preparos com manitol foram alguns dos motivos que justificaram a realização do presente estudo. Como o manitol é um líquido hiperosmolar, a pesquisa tenta explicar se ele se comporta como um líquido claro e, por esse motivo, o tempo de jejum após sua administração deve seguir as recomendações da ASA, ou seja, o procedimento endoscópico poderia ser realizado com segurança após um período de 2 horas.

Como dito, diante da literatura prévia e das lacunas correspondentes, e sendo a hipótese aventada de que não haveria diferenças entre os dois regimes em relação ao volume gástrico residual e ao valor do pH, o objetivo principal para este estudo foi realizar um ensaio clínico randomizado em que se compara o pH e os volumes residuais gástricos entre dois diferentes regimes de preparo colônico a fim de confirmar ou refutar a hipótese testada.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Comparar o volume gástrico residual, e o seu pH, entre dois grupos de pacientes. O primeiro grupo foi submetido à endoscopia e à colonoscopia após 3 horas da ingestão da solução de manitol, e o segundo realizou os exames após 6 horas da mesma quantidade de manitol que foi ofertada ao primeiro grupo.

2.2 Objetivo Secundário

Identificar possíveis fatores [sexo, idade, índice de massa corporal (IMC), comorbidades, uso contínuo de medicamento, hérnia hiatal e hiato alargado] que possam estar associados a alterações do volume gástrico residual bem como do pH nos pacientes submetidos ao preparo colônico com manitol em períodos distintos de jejum.

3 MÉTODOS

A formatação do protocolo foi baseada no Checklist CONSORT Statement (Schulz *et al.*, 2010) (Anexo A).

3.1 Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e pelo Comitê de Ética do Hospital Estadual de Sapopemba, por meio da Plataforma Brasil sob o número 71123317.9.3001.0065 (Anexos B e C).

As normas de conduta e os princípios éticos foram respeitados segundo a Declaração de Helsinque (1975) – 6ª revisão, realizada na 59ª Assembleia Médica Mundial, sediada em Seul, na Coreia do Sul, em outubro de 2008.

Os pacientes selecionados foram informados e esclarecidos sobre este estudo e, assim, aceitaram e concordaram com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), no Anexo D, sobre os moldes éticos da Plataforma Brasil e da CAPPesq.

3.2 Informações Institucionais

O presente estudo foi realizado no Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital Estadual Sapopemba (HESAP).

3.3 Amostra

3.3.1 Cálculo amostral

Considerando um erro alfa de 5%, foi estimado que um tamanho amostral de, pelo menos, 50 pacientes por grupo seria necessário para que se pudesse alcançar uma taxa de 90% de detecção da diferença de 0,5 no pH gástrico, assumindo um desvio padrão de 0,30.

3.3.2 Seleção dos pacientes

A amostra do estudo envolveu 100 pacientes ambulatoriais oriundos do Sistema Único de Saúde (SUS), os quais, por indicação clínica, seriam submetidos à endoscopia digestiva alta e, também, à colonoscopia no Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do HESAP. Todos os pacientes apresentaram solicitação médica para a realização dos dois exames endoscópicos agendados no mesmo dia.

Os pacientes e/ou responsáveis foram orientados e, de livre escolha e sem dúvidas, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Nenhuma modificação foi feita no desenho do ensaio após ter sido iniciado. Especificamente, os mesmos critérios de inclusão, bem como todo o protocolo, foram mantidos durante todo o estudo.

3.4 Critérios de Inclusão e Exclusão

3.4.1 Critérios de inclusão

- Pacientes ambulatoriais.
- Pacientes cujo médico solicitante havia requerido ambos os exames endoscópicos (endoscopia digestiva alta e colonoscopia).
- Maiores de 18 anos.
- Riscos cirúrgicos I e II (Sociedade Americana de Anestesiologistas).
- Jejum para alimentos sólidos maior que 8 horas.

3.4.2 Critérios de exclusão

- Recusa à participação no estudo.
- Cirurgias gástricas prévias.
- Pacientes com dificuldades para deambular.
- Gestantes.
- Uso de antiácidos há menos de 14 dias.
- Gastrite atrófica diagnosticada previamente ou se, no exame realizado no dia da coleta do volume gástrico residual houvesse sinais sugestivos dessa afecção.
- Lesões gástricas obstrutivas.
- Uso de medicação antiemética durante o preparo.
- Não evacuação após 3 ou 6 horas da ingestão de manitol.

3.5 Etapas Técnicas dos Procedimentos

3.5.1 Preparo de colón

Todos os pacientes realizaram jejum absoluto de 8 horas antes do preparo.

Nos dois grupos, os pacientes foram orientados a seguir uma dieta pobre em resíduos (Anexo E) na véspera do exame e a comparecer ao Hospital com 8 horas de jejum absoluto no dia do exame.

Todos foram submetidos ao preparo colônico com solução de 1000 mL de manitol a 10% (500 mL de manitol a 20% com 500 mL de água filtrada) sem adição de qualquer aditivo que pudesse alterar o sabor. A solução foi ofertada em 250 mL a cada 15 minutos.

Todos os pacientes foram estimulados à deambulação durante todo o preparo e não foi permitida a ingestão de líquidos extras. A critério clínico, os pacientes receberam hidratação endovenosa.

O preparo era considerado adequado quando a enfermagem observava que a última evacuação estava líquida e clara.

3.5.2 Sedação

A equipe foi formada por dois médicos e dois auxiliares de enfermagem. Ambos os médicos eram capacitados para realizar procedimentos de reanimação cardiopulmonar, conforme preconizado pelo *Advanced Cardiovascular Life Support* (ACLS). Um deles ficou responsável apenas pela sedação do paciente.

Todos os pacientes foram monitorizados (pressão arterial, frequência cardíaca, saturação de oxigênio) antes, durante e após a realização dos procedimentos, até se recuperarem completamente da sedação.

Foi ofertado oxigênio sob cateter nasal com um fluxo médio de 3 L/min.

As drogas endovenosas utilizadas de forma sinérgica foram: midazolam, fentanil e propofol com doses médias de 2,5 mg, 50 mcg e 0,5 mg/kg iniciais associadas a *bolus* de 10 mg a 20 mg até que o nível de sedação desejado fosse alcançado, respectivamente.

A sala de endoscopia era equipada com material de suporte para casos de complicações graves advindas da sedação ou até mesmo de uma eventual broncoaspiração. Estavam disponíveis: aparelho de anestesia, Ambu, cânulas do tipo Guedel, máscara laríngea, tubo orotraqueal, sondas de aspiração, drogas antagonistas (flumazenil e naloxone), adrenalina e atropina. O estudo foi realizado em um hospital onde havia disponibilidade de leitos de terapia intensiva, caso fosse necessário.

3.5.3 Procedimentos endoscópicos e a coleta do volume gástrico

Os exames foram realizados com uma processadora endoscópica (CV 150 - Olympus Optical, Tóquio, Japão) (Figura 1), um gastroscópio (GIF-Q 150 - Olympus Optical, Tóquio, Japão) (Figura 2) e um colonoscópio (CF-Q 150L - Olympus Optical, Tóquio, Japão) (Figura 3).

Figura 1 - CV 150 - Olympus Optical, Tóquio, Japão

Figura 2 - GIF-Q 150 - Olympus Optical, Tóquio, Japão

Figura 3 - CF-Q 150L - Olympus Optical, Tóquio, Japão

Os dois grupos foram submetidos à endoscopia digestiva alta, e o VGR foi aspirado sob visão direta para um coletor graduado de secreções (frasco PVC rígido, graduado a cada 10 mL, com capacidade de 1000 mL) (Figura 4).

Sua quantificação foi realizada em mL e o pH foi aferido mediante um pHmetro digital portátil (precisão: $\pm 0,06$; resolução: 0,01; faixa de medição: 0,00-14,00; dimensões: 158 mm x 40 mm x 34 mm; bateria de 9 V) (Figura 5).

Figura 4 - Frasco coletor

Figura 5 - Phmetro digital portátil

3.6 Coleta de Dados

A seleção de participantes foi iniciada em março de 2018 e a coleta foi concluída em julho desse mesmo ano.

O médico pesquisador realizou a anamnese pré-exame e ficou responsável pela coleta dos dados dos pacientes (Anexo F).

O pesquisador e os pacientes tinham conhecimento do grupo em que foram alocados.

3.7 Métodos Estatísticos

Foi realizado um ensaio clínico randomizado com uma atribuição paralela de indivíduos usando um índice de atribuição de 50:50 (1:1).

Efetuuou-se uma análise exploratória de todas as variáveis para avaliar frequência, porcentagem e variância próxima de zero para variáveis categóricas, incluindo sexo, comorbidades, categoria ASA, hérnia hiatal, hiato alargado e escala de Boston. Foi também avaliada a distribuição para variáveis numéricas, como pH, volume gástrico residual, idade, IMC e seus correspondentes valores padrões ausentes (Kuhn e Johnson, 2013). A variância de quase zero foi avaliada como a presença de variáveis categóricas e apresentou uma pequena porcentagem de uma determinada categoria. Em resposta a esses achados, foram realizadas transformações de variáveis, codificação *dummy* para variáveis com distribuições que não eram normais na inspeção, recategorização ou remoção variável para variação quase zero e algoritmos de imputação diferentes para variáveis com valores ausentes (Prantner, 2011).

A randomização foi realizada com um dado logo após o consentimento informado. Os participantes não puderam ser cegados, pois estavam cientes de quando o preparo ocorreu.

Os estatísticos foram cegados para os grupos de estudo até o momento em que a análise foi concluída.

O equilíbrio entre os braços no início do estudo e as comparações entre as intervenções foram realizados usando uma série de testes inferenciais, não ajustados. Especificamente, foi avaliado o equilíbrio das variáveis basais entre os braços de intervenção, usando testes t para as variáveis numéricas, idade, IMC, volume, pH e logaritmo do volume. Testes de qui-quadrado foram, então, usados para as variáveis categóricas, incluindo escala de Boston, ASA, hérnia hiatal e hiato alargado. Em caso de desequilíbrios, o presente protocolo exigiu que fossem feitos ajustes por meio de modelos lineares generalizados, usando uma distribuição gaussiana (regressão linear múltipla) para resultados numéricos ou uma distribuição binomial (regressão logística) para parâmetros dicotômicos. Esses modelos avaliaram a associação entre todos os desfechos relatados anteriormente e as intervenções, respondendo pelas diferenças iniciais que não poderiam ter sido equilibradas pela randomização. Os resultados foram relatados como médias previstas para resultados numéricos, juntamente com Intervalos de Confiança (IC) de 95%. Por fim, foram realizadas análises de subgrupos testando a mesma associação entre essa intervenção e os resultados dentro de subgrupos específicos da presente amostra, a saber, IMC, diabetes mellitus e hipotireoidismo.

Todas as análises foram realizadas com a linguagem R.

Como as análises são *post hoc*, recomenda-se a interpretação cautelosa de seus resultados.

3.8 Origem dos Recursos Financeiros

O trabalho foi desenvolvido no Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital Estadual Sapopemba com recursos próprios, não havendo, portanto, nenhuma fonte financiadora.

4 RESULTADOS

Um total de 119 pacientes participaram do estudo, sendo 19 excluídos por terem tomado antieméticos antes do procedimento endoscópico, apresentarem sinais de gastrite atrófica, não terem apresentado evacuação, apresentarem lesões obstrutivas ou serem classificados como ASA III. No grupo I, houve sete exclusões, enquanto no grupo II 12 pacientes foram excluídos. A Figura 6 apresenta informações sobre a amostra, com o número total de pacientes no presente estudo, as exclusões e o número total incluído nesta análise.

Figura 6 - Fluxograma do estudo

Seguindo o plano de análise, todos os pacientes selecionados foram submetidos à randomização e em seguida incluídos na análise. Essa estratégia foi selecionada, pois o presente estudo não avaliou a eficácia. Por esse motivo, a intenção de tratar não foi um foco analítico primário.

A Tabela 1 mostra informações sobre a amostra completa do estudo, bem como o equilíbrio da randomização entre as intervenções. As variáveis numéricas foram comparadas mediante a análise de variância (ANOVA), e as variáveis categóricas foram avaliadas pelos testes de qui-quadrado. Um total de 100 participantes foram randomizados, 50 designados para o grupo I e 50 para o grupo II. A idade média da amostra total foi de 55,7 anos, sendo 51% do sexo feminino. Ao comparar as duas intervenções, os participantes no grupo II eram mais jovens (51,7 *versus* 59,7 anos) e apresentavam IMC mais alto (28,55 *versus* 26,35). Todas as outras variáveis das linhas de base foram ajustadas entre os braços de randomização, com exceção da idade e do IMC. Esse desajuste provavelmente foi causado por critérios de exclusão. Como consequência, todas as análises subsequentes foram ajustadas para idade e IMC a fim de tratar potenciais confusões nos presentes resultados.

Tabela 1 - Amostra total do estudo estratificada por intervenção e efetividade da randomização

Variável	Total (100)	3 horas (50)	6 horas (50)	p
Idade (anos)	55,7 ($\pm 19,9$)	59,7 ($\pm 18,7$)	51,7 ($\pm 20,5$)	0,041
Pacientes femininos	51 (51%)	26 (52%)	25 (50%)	0,847
Pacientes masculinos	49 (49%)	24 (48%)	25 (50%)	0,843
IMC	27,5 ($\pm 5,56$)	26,4 ($\pm 5,78$)	28,5($\pm 5,15$)	0,046
ASA <i>escore</i>				1
- I	38 (38%)	18 (36%)	16 (32%)	
- II	62 (62%)	32 (64%)	34 (68%)	
Escala de Boston	8,55 ($\pm 0,79$)	8,51 ($\pm 0,86$)	8,59($\pm 0,73$)	0,619
6	4 (3.92 %)	1 (1.96 %)	3 (5.88 %)	
7	7 (6.86%)	4 (7.84 %)	3 (5.88 %)	
8	20 (19.6 %)	10 (19.6 %)	10 (9.6 %)	
9	71 (69.6%)	36 (70.6 %)	35 (68.6 %)	
pH gástrico	2,15 ($\pm 0,58$)	2,13 ($\pm 0,63$)	2,18($\pm 0,52$)	0,676
Logaritmo do VGR (mL)	3,72 ($\pm 0,88$)	3,72($\pm 0,94$)	3,73($\pm 0,83$)	0,96
VGR (mL)	57,48(+45,65)	58,69(+45,48)	56,2(+46,24)	0,791
Hérnia	12 (12%)	9 (18%)	3 (6%)	1
Hiato alargado	14 (14%)	8 (16%)	6 (12%)	0,774

VGR: volume gástrico residual; IMC: índice de massa corporal; ASA: Sociedade Americana de Anestesiologistas.

A Tabela 2 relata os presentes resultados quanto às medidas de desfecho em relação às duas intervenções, ajustadas por idade e IMC. A análise foi realizada por meio de um modelo de regressão linear múltipla e exibida como média prevista com intervalos de confiança de 95%.

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de intervenções em relação a qualquer uma das medidas de resultado, ou seja, volume gástrico residual e pH. Como o volume gástrico residual apresentou uma distribuição anormal, também foi realizada uma análise avaliando a transformação logarítmica desse ponto final. Não foram encontrados resultados estatisticamente significantes após a transformação, confirmando os resultados iniciais (Gráfico 1).

Tabela 2 - Médias previstas ajustadas e intervalos de confiança de 95% para medidas de resultados

Variável	3 horas	6 horas	p
VGR (mL)	57,6 (45,9, 69,3)	57,4 (45,6, 69,1)	0,98
pH gástrico	2,13 (1,97, 2,3)	2,17(2,01, 2,34)	0,732
Logaritmo do VGR (mL)	41,9 (33,4, 52,6)	40,9 (32,6, 51,3)	0,882

VGR: volume gástrico residual

Gráfico 1 - Valores do VGR (mL) e do pH nos dois grupos estudados

Análises estratificadas foram realizadas para avaliar os resultados dos ensaios em cinco subgrupos de pacientes: com IMC elevado, com diagnóstico de diabetes mellitus, com hipotireoidismo, os preparos de cólon baseado na escala de Boston e de acordo com risco cirúrgico baseado no escore ASA. A Tabela 3 mostra a associação entre as duas intervenções e os resultados do volume gástrico residual (mL), o logaritmo do volume gástrico residual (mL) e o pH para cada um dos subgrupos. A associação foi avaliada por meio de um modelo de regressão linear múltipla e exibida como média prevista com intervalos de confiança de 95% e valores de *p*. Descobriu-se que pacientes diabéticos no grupo I apresentaram volumes residuais gástricos

significativamente mais altos do que aqueles no grupo II. Essa associação foi confirmada ao conduzir a análise usando a variável transformada em *log*.

Tabela 3 - Efeitos das intervenções nos resultados entre três subgrupos de pacientes

Variável	3 horas	6 horas	p
IMC < 26,4			
- Volume gástrico residual (mL)	47,5 (29,8, 65,1)	56,5 (41,8, 71,2)	0,455
- Logaritmo do volume gástrico residual (mL)	34,1 (22,6, 51,6)	35,7 (25,4, 50,4)	0,868
- pH gástrico	2,17 (1,89, 2,45)	2,23 (2, 2,46)	0,747
IMC > 26,4			
- Volume gástrico residual (mL)	69,3 (53,1, 85,5)	52,1 (32,7, 71,4)	0,189
- Logaritmo do volume gástrico residual (mL)	53,7 (41,6, 69,3)	42,7 (31,4, 57,9)	0,268
- pH gástrico	2,17 (1,98, 2,36)	2 (1,77, 2,23)	0,262
Escala de Boston < 9			
- Volume gástrico residual (mL)	68,3 (46,9, 89,8)	63 (42,2, 83,8)	0,73
- Logaritmo do volume gástrico residual (mL)	56,1 (39,2, 80,1)	47,2 (33,4, 66,7)	0,508
- pH gástrico	2,04 (1,73, 2,36)	2,1 (1,8, 2,4)	0,796
Escala de Boston ≥ 9			
- Volume gástrico residual (mL)	53,2 (38,8, 67,5)	54,7 (40,1, 69,3)	0,886
- Logaritmo do volume gástrico residual (mL)	36,5 (27,2, 48,9)	38,9 (28,9, 52,4)	0,771
- pH gástrico	2,22 (2,02, 2,41)	2,16 (1,96, 2,35)	0,688
ASA I			
- Volume gástrico residual (mL)	33,2 (19,6, 46,9)	48,1 (34,7, 61,4)	0,147
- Logaritmo do volume gástrico residual (mL)	25,4 (18,5, 35)	35,5 (26, 48,6)	0,16
- pH gástrico	2,08 (1,82, 2,35)	2,23 (1,97, 2,49)	0,459
ASA II			
- Volume gástrico residual (mL)	74,3 (57, 91,7)	62,8 (45,2, 80,5)	0,378
- Logaritmo do volume gástrico residual (mL)	59,4 (43,6, 80,9)	43,9 (32, 60,1)	0,194
- pH gástrico	2,22 (2,01, 2,43)	2,08 (1,86, 2,29)	0,353
Pacientes diabéticos			
- Volume gástrico residual (mL)	127 (104, 149)	43,4 (21, 65,9)	< 0,001
- Logaritmo do volume gástrico residual (mL)	116 (87,1, 155)	37,8 (28,3, 50,6)	< 0,001
- pH gástrico	2,43 (2,1, 2,75)	2,15 (1,82, 2,48)	0,26
Pacientes com hipotireoidismo			
- Volume gástrico residual (mL)	111 (52,7, 170)	63,2 (-19,8, 146)	0,47
- Logaritmo do volume gástrico residual (mL)	139 (47,3, 409)	21,7 (4,69, 100)	0,169
- pH gástrico	2,33 (1,74, 2,92)	2,24 (1,4, 3,07)	0,882

VGR: volume gástrico residual; ASA: Sociedade Americana de Anestesiologistas.

Para validar ainda mais o presente resultado inicial, foi realizada uma análise de sensibilidade, na qual o limiar do IMC foi modificado (abaixo *versus* acima de um IMC de 26,4, que representa o valor mediano para essa amostra). Quando foram avaliados os resultados do estudo entre os pacientes com IMC maior que 26,4, também não houve diferenças estatisticamente significativas entre o braço de 3 e o de 6 horas (Gráfico 2), confirmando os resultados anteriores.

Gráfico 2 - Associação entre as duas intervenções e VGR (mL), logaritmo do VGR (mL) e pH para pacientes com IMC acima de 26,4

Da mesma forma, ao avaliar os resultados do subgrupo de pacientes de acordo com o escore na escala de Boston, também não houve diferenças estatisticamente significativas entre os braços de 3 e 6 horas (Gráficos 3 e 4).

Gráfico 3 - Associação entre as duas intervenções e volume residual gástrico (mL), logaritmo do volume residual gástrico (mL) e pH para pacientes com escore na escala de Boston menor que nove

Gráfico 4 - Associação entre as duas intervenções e volume residual gástrico (mL), logaritmo do volume residual gástrico (mL) e pH para pacientes com pontuação na escala de Boston igual a 9

Ao avaliar os resultados para o subgrupo de pacientes categorizados como saudáveis (ASA I) e com doença sistêmica leve (ASA II), novamente não houve diferenças estatisticamente significativas entre os braços de 3 e 6 horas (Gráficos 5 e 6).

Gráfico 5 - Associação entre as duas intervenções e volume residual gástrico (mL), logaritmo do volume residual gástrico (mL) e pH dos pacientes categorizados como ASA I de acordo com a classificação de risco da Sociedade Americana de Anestesiologia

Gráfico 6 - Associação entre as duas intervenções e volume residual gástrico (mL), logaritmo do volume residual gástrico (mL) e pH dos pacientes categorizados como ASA II de acordo com a classificação de risco da Sociedade Americana de Anestesiologia

Ao avaliar os desfechos entre o subgrupo com diabetes mellitus (DM) como comorbidade, o grupo I apresentou um volume significativamente maior, também verificado quando se utilizou o logaritmo de volume (127 *versus* 43,4 e 116 *versus* 37,8, comparando o grupo I e o II). No entanto, quando foi comparado o pH entre as duas intervenções, não houve diferenças estatisticamente significativas (Gráficos 7 e 8).

Gráfico 7 - Associação entre as duas intervenções e o VGR (mL), o logaritmo do VGR (mL) e o pH para pacientes com diabetes mellitus

A análise do subgrupo de pacientes com hipotireoidismo evidenciou que o braço de 3 horas apresentou maior volume e logaritmo de volume quando comparado ao grupo II (111 *versus* 63,2 e 139 *versus* 21,7), respectivamente, mas essas diferenças não foram estatisticamente significativas. Ao comparar o pH do resultado entre as duas intervenções, também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas.

entre as duas intervenções. Esses resultados devem ser interpretados com cautela, pois apenas oito pacientes da presente amostra apresentaram diagnóstico de hipotireoidismo.

Gráfico 8 - Associação entre as duas intervenções e o VGR (mL), o logaritmo do VGR (mL) e o pH para pacientes com hipotireoidismo

5 DISCUSSÃO

Não há conhecimento, até o presente momento, de nenhum outro estudo randomizado comparando diferentes tempos de ingestão de manitol antes de uma colonoscopia, tornando o presente estudo o primeiro a comparar o efeito de tempos de jejum distintos (3 *versus* 6 horas) do uso de manitol para preparo intestinal. Os presentes resultados não evidenciaram diferenças estatisticamente significativas para medidas de volume gástrico residual e pH entre os dois preparos pré-colonoscopia. Embora nos subgrupos avaliados não tenha havido diferença nos resultados entre os grupos, dois deles (diabetes mellitus e hipotireoidismo), houve maiores valores de volume gástrico residual no grupo I, apesar de ter havido significância estatística apenas em relação ao volume no grupo dos pacientes diabéticos.

A presente análise não relata diferenças significativas nos níveis de volume gástrico residual e pH para o preparo intestinal com manitol administrado 3 e 6 horas antes do procedimento de colonoscopia. Estudos prévios utilizando outros agentes laxativos em vez de manitol sustentam esse achado. Em um desses estudos em que foram avaliados o volume gástrico residual e o pH gástrico em pacientes que receberam o preparo intestinal com PEG comparado com aqueles que receberam um laxante no dia da colonoscopia sob sedação profunda, concluiu-se que os indivíduos dos dois grupos apresentaram valores similares para pH gástrico e volume gástrico

residual (Tandon *et al.*, 2017). Em outro estudo também utilizando o preparo com PEG, valores semelhantes foram registrados para o volume residual para ambos os grupos de indivíduos que fizeram jejum durante a noite e aqueles que realizaram o procedimento 2 a 3 horas após a ingestão do preparo intestinal (Agrawal *et al.*, 2016; Cheng *et al.*, 2017). O presente trabalho vai um passo além ao demonstrar que se submeter a procedimentos endoscópicos 3 horas e 6 horas ou mais após a última ingestão de preparo intestinal apresentou resultados semelhantes.

Com base nas presentes análises de subgrupos, os indivíduos magros e obesos apresentaram valores similares para o volume gástrico residual e o pH. Nesse quesito, este estudo diverge de alguns estudos anteriores, nos quais foi observado que os indivíduos magros apresentaram um volume gástrico residual menor e um pH maior em comparação com seus homólogos obesos (Harter *et al.*, 1998). Há artigos que evidenciam esvaziamento gástrico mais lentificado em indivíduos obesos (Maddox *et al.*, 1989), associados a um volume gástrico residual significativamente maior após um período de jejum de nove horas. Esses trabalhos sugerem que uma das hipóteses possa ser que as cavidades gástricas maiores desses pacientes são, portanto, responsáveis pelo volume relativamente alto de fluido gástrico (Baron, 1969; Vaughan *et al.*, 1975; Wisén *et al.*, 1987; Park e Camilleri, 2005; Van de Putte e Perlas, 2014; Shiraishi *et al.*, 2017). Porém, isso não está pacificado na literatura e há diversos outros trabalhos que apresentaram resultados conflitantes em relação a esses, encontrando o volume gástrico residual e o pH em indivíduos magros e obesos semelhantes (Juvin *et al.*, 2001). Além

disso, esse artigo critica achados anteriores que contradizem os presentes resultados, atribuindo esses achados a limitações metodológicas, como a da coleta de conteúdo gástrico por meio de tubos gástricos, sem controle visual, questionando se, de fato, todo o fluido foi aspirado (Juvin *et al.*, 2001). Em outro estudo, o qual mediu os volumes gástricos residuais em indivíduos após preparos intestinais em doses divididas (*split* dose), os autores não encontraram diferenças estatisticamente significativas nos volumes gástricos residuais entre pacientes submetidos a preparos de dose única ou dose dividida (Huffman *et al.*, 2010).

Os presentes resultados indicam que, enquanto os pacientes com diabetes mellitus apresentam um volume gástrico residual significativamente maior no grupo I do que no grupo II, não houve diferenças observadas quanto aos níveis de pH. Não há muita controvérsia sobre o fato de os pacientes com diabetes mellitus apresentarem acometimentos digestivos frequentes, como sintomas gastrointestinais e motilidade gastrointestinal anormal (Feldman e Schiller, 1983; Horowitz *et al.*, 1986; Moldovan *et al.*, 2005). A gastroparesia contribui para a má absorção de medicamentos administrados por via oral, levando a um controle glicêmico inadequado (Mearin e Malagelada, 1995). Embora alguns estudos se contraponham aos presentes achados, não relatando associação entre volume gástrico residual e condições como diabetes e gastroparesia (Agrawal *et al.*, 2016); outros relataram uma associação positiva (Moldovan *et al.*, 2005), sugerindo que a neuropatia autonômica (comumente associada a diabéticos) e o controle anormal da glicemia contribuem à patogênese da motilidade gástrica (Keshavarzian *et al.*,

1987; Mearin e Malagelada, 1995). Em relação ao efeito do diabetes mellitus na eficiência do preparo intestinal, enquanto os presentes achados sugerem que os indivíduos do grupo I apresentaram um período prolongado de gastroparesia quando comparados aos pacientes no grupo II, diversos outros estudos refutam isso (Phillips *et al.*, 1992; Schwartz *et al.*, 1996; Bertin *et al.*, 2001; Watson *et al.*, 2019). Essa discrepância nos resultados pode ser atribuída ao pequeno tamanho da amostra desse subgrupo neste estudo.

Além disso, semelhante ao caso de diabetes mellitus, os participantes do grupo I com hipotireoidismo apresentaram maior volume gástrico residual, no entanto não houve diferença estatisticamente significativa entre os braços de intervenção. Embora esse achado seja corroborado por estudos anteriores, relatando uma queda significativa na atividade gástrica em pacientes com hipotireoidismo (Shafer *et al.*, 1984; Jonderko *et al.*, 1997; Gunsar *et al.*, 2003), outros estudos que avaliaram a secreção gástrica e o tempo de esvaziamento no hipotireoidismo não apontaram diferenças significativas entre esses pacientes e o grupo controle de saudáveis (Dubois e Goldman, 1984).

Mesmo sendo os presentes resultados novos na literatura, este estudo apresenta limitações. Em primeiro lugar, enquanto a população deste estudo era ampla, não foi concentrada em subgrupos específicos, nos quais uma diferença maior entre as intervenções poderia ter sido observada. Os pacientes idosos são um desses grupos e, portanto, devem ser mais estudados em pesquisas futuras. Em segundo lugar, uma vez que alguns pacientes tiveram que ser excluídos, o balanço final entre braços de randomização deixou desequilíbrios que podem ter comprometido a validade

dos dados. Em resposta a essa questão, no entanto, foram usados modelos de regressão ajustados para abordar o potencial desequilíbrio. Finalmente, as presentes análises de subgrupos dependem de tamanhos de amostras, as quais foram razoavelmente pequenas e, por esse motivo, estes resultados devem ser considerados com cautela.

Como demonstrado pelos presentes resultados, não há diferença estatisticamente significativa entre os níveis de volume gástrico residual e pH para preparo intestinal com manitol administrado 3 e 6 horas antes da colonoscopia em indivíduos magros ou obesos. Esses achados são corroborados pelo dia a dia dos gastroenterologistas (Sachdeva *et al.*, 2011), por estudos anteriores (Lambert e Carey, 2016), bem como pelas recomendações da ASA de que líquidos claros, incluindo preparações intestinais, podem ser tomados até 2 horas antes da sedação (Practice..., 2017). De acordo com essas recomendações, pacientes podem ser submetidos à sedação após um período de 2 horas após a ingestão de líquidos claros. Além disso, uma revisão sistemática das recomendações acerca das diretrizes práticas sobre o jejum pré-operatório relatou que as recomendações que minimizavam seus efeitos, bem como aquelas que declaravam o jejum da meia-noite como desnecessário na maioria dos pacientes, obtiveram a classificação mais alta (Lambert e Carey, 2016). Em alinhamento com essas recomendações, sugere-se uma adesão a períodos curtos de jejum antes do procedimento de colonoscopia, especialmente pelo fato de os protocolos de jejum mais prolongados poderem resultar em eventos adversos, como desidratação e desequilíbrio eletrolítico (Falconer *et al.*, 2014), colocando o paciente em risco.

Apesar das limitações do presente estudo na análise dos subgrupos de pacientes com diabetes e hipotireoidismo, acredita-se que um período um pouco mais prolongado de jejum deva ser adotado nesses casos, pois o volume gástrico residual nesses pacientes foi maior que nos casos em que essas doenças não estavam presentes, mesmo tendo havido significância estatística apenas no subgrupo dos pacientes com diabetes.

Esse volume gástrico residual em pacientes diabéticos se deve principalmente à gastroparesia diabética, a qual não tem uma causa exata para o retardo do esvaziamento gástrico.

O esvaziamento gástrico normal resulta da integração das contrações tônicas do fundo, das contrações fásicas do antro e das forças inibitórias das contrações pilóricas e duodenais que requerem interações complexas entre músculo liso, nervos entéricos autônomos e células marcapasso especializadas conhecidas como as células intersticiais de Cajal, neurotransmissores e hormônios neuroendócrinos também têm papel na motilidade gástrica. O óxido nítrico (NO) é um importante neurotransmissor inibidor não adrenérgico e não colinérgico do intestino envolvido na contratilidade gástrica. O NO regula o tônus muscular do esfíncter esofágico inferior, do piloro, o reflexo de acomodação do fundo e o reflexo peristáltico do intestino.

A disfunção dos neurônios no plexo mioentérico pode ser responsável por muitas doenças gastrointestinais, incluindo a gastroparesia diabética.

O hormônio liberador de corticotrofina tem demonstrado diminuir a motilidade gástrica. A atividade mioelétrica gástrica normal é iniciada pelas células intersticiais de Cajal, localizadas na parede muscular do antro e corpo

gástrico, a uma taxa de 3 ciclos/min. Um distúrbio nesse padrão pode levar à gastroparesia. Outros fatores que podem afetar o esvaziamento gástrico incluem neuropatia autonômica, neuropatia entérica, anormalidades das células intersticiais de Cajal, flutuações repentinas na glicemia e fatores psicossomáticos. O esvaziamento gástrico é mais lento durante a hiperglicemia e acelerado durante a hipoglicemia. Anormalidades nos eletrólitos (por exemplo, hipocalcemia, hipomagnesemia) e hormônios gastrointestinais (por exemplo, motilina, gastrina) também podem ter um papel na patogênese da gastroparesia diabética (Ajumobi e Griffin, 2008).

6 CONCLUSÕES

Nas condições da realização desse estudo, pode-se concluir que:

- 1) Não há diferença do volume gástrico residual e do pH em relação aos dois grupos estudados.
- 2) Apenas pacientes com diabetes mellitus apresentam volume gástrico residual maior.

7 ANEXOS

Anexo A - Checklist CONSORT Statemen (Schulz *et al.*, 2010)

Lista de informações CONSORT 2010 para incluir no relatório de um estudo randomizado			
Seção/Tópico	Item No	Itens da Lista	Relatado na pg No
Título e Resumo			
	1a	Identificar no título como um estudo clínico randomizado	_____
	1b	Resumo estruturado de um desenho de estudo, métodos, resultados e conclusões para orientação específica, consulte CONSORT para resumos	_____
Introdução			
Fundamentação e objetivos	2a	Fundamentação científica e explicação do raciocínio	_____
	2b	Objetivos específicos ou hipóteses	_____
Métodos			
Desenho do estudo	3a	Descrição do estudo clínico (como paralelo, factorial) incluindo a taxa de alocação	_____
	3b	Alterações importantes nos métodos após ter iniciado o estudo clínico (como critérios de elegibilidade), com as razões	_____
Participantes	4a	Crêrios de elegibilidade para participantes	_____
	4b	Informações e locais de onde foram coletados os dados	_____
Intervenções	5	As intervenções de cada grupo com detalhes suficientes que permitam a replicação, incluindo como e quando eles foram realmente administrados	_____
Desfechos	6a	Medidas completamente pré-especificadas definidas de desfechos primários e secundários, incluindo como e quando elas foram avaliadas	_____
	6b	Quaisquer alterações nos desfechos após o estudo clínico ter sido iniciado, com as razões	_____
Tamanho da amostra	7a	Como foi determinado o tamanho da amostra	_____
	7b	Quando aplicável, deve haver uma explicação de qualquer análise de interim e diretrizes de encerramento	_____
Randomização:			
Sequência de geração	8a	Método utilizado para geração de sequência randomizada de alocação	_____
	8b	Tipos de randomização, detalhes de qualquer restrição (tais como randomização por blocos e tamanho do bloco)	_____
Alocação de mecanismo de ocultação	9	Mecanismo utilizado para implementar a sequência de alocação randomizada (como recipientes numerados seqüencialmente), descrevendo os passos seguidos para a ocultação da sequência até as intervenções serem atribuídas	_____

Lista de informações CONSORT 2010 Página 1

Anexo B - Aprovação da CAPPesq do HC-FMUSP

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO COMPARATIVO DO VOLUME GÁSTRICO RESIDUAL ENTRE PACIENTES EM JEJUM DE 3 E 6 HORAS APÓS O PREPARO COLÔNICO COM MANITOL

Pesquisador: Paulo Roberto Arruda Alves

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 71123317.9.3001.0065

Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.504.537

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um ensaio clínico unicêntrico controlado e randomizado intitulado "Estudo comparativo do volume gástrico residual entre pacientes em jejum de 3 e 6 horas após o preparo de cólon com manitol" cuja instituição proponente é o "Serviço Social da Construção Civil do Estado de São Paulo - SECONCI-SP". O projeto foi bem fundamentado com bases em dados atualizados da literatura. O texto é apresentado de forma clara e objetiva. O presente estudo será realizado com financiamento próprio no setor de Endoscopia Digestiva do Hospital Estadual de Sapopemba do Estado de São Paulo. Serão selecionados 100 pacientes segundo os critérios de inclusão e exclusão e, randomizados em dois grupos (50/50) conforme detalhado no projeto.

Objetivo da Pesquisa:

"Objetivo Primário":

Comparar o volume gástrico residual, bem como seu pH, entre dois grupos de pacientes, onde o primeiro grupo irá ser submetido a colonoscopia após 3 horas da ingestão da solução de manitol e o segundo realizará o exame após 6 horas da mesma quantidade de manitol que foi ofertada ao primeiro grupo.

"Objetivos Secundários":

Identificar possíveis fatores (gênero, idade, IMC, comorbidades, uso contínuo de medicamento, hérnia hiatal e hiato alargado) que possam estar associados a alterações do volume gástrico

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep_fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP

Continuação do Parecer: 2.504.537

residual e do seu pH nos pacientes submetidos ao preparo colônico com manitol em períodos distintos de jejum.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

“Riscos”:

A endoscopia digestiva alta e a colonoscopia são procedimentos médicos que raramente promovem complicações, porém a literatura mundial relata um baixo risco destas, tais como:

1. Flebite (inflamação no local da aplicação de medicamento)
2. Depressão respiratória
3. Alergia as medicações utilizadas durante a sedação
4. Infecção
5. Raramente podem ocorrer perfurações e/ou hemorragias - casos extremos (e muito raros), poderão necessitar de internação e eventual tratamento cirúrgico• Aspiração do conteúdo gástrico para os pulmões

“Benefícios”:

O maior benefício do presente estudo visa avaliar se o dobro de tempo adotado em um dos grupos influenciará no volume gástrico residual (quantidade e pH) e consequentemente no risco de aspiração, pois caso fique demonstrado por exemplo, que o VGR é menor e menos ácido no grupo submetido a um jejum de 6 horas, então esse período deverá ser adotado em exames de rotina afim de minimizar o risco de aspiração.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto foi bem fundamentado com bases em dados atualizados da literatura. O texto é apresentado de forma clara e objetiva. O presente estudo será realizado com financiamento próprio no setor de Endoscopia Digestiva do Hospital Estadual de Sapopemba do Estado de São Paulo (carta de ciência e concordância anexada). Serão selecionados 100 pacientes segundo os critérios de inclusão e exclusão e, randomizados em dois grupos (50/50) conforme detalhado no projeto. O pesquisador apresenta parecer consubstanciado favorável do Comitê de Ética em Pesquisa do SECONCI-SP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentação apresentada conforme legislação vigente e normas da instituição.

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU CEP: 01.246-903
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 E-mail: cep.fm@usp.br

**USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP**

Continuação do Parecer: 2.504.537

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1023909.pdf	01/02/2018 15:54:43		Aceito
Outros	RenzoJustif2.PDF	01/02/2018 15:54:21	Paulo Roberto Arruda Alves	Aceito
Outros	RenzoJustif1.PDF	01/02/2018 15:53:09	Paulo Roberto Arruda Alves	Aceito
Outros	concordancia.pdf	01/02/2018 01:36:07	Paulo Roberto Arruda Alves	Aceito
Outros	PROJETO.doc	01/02/2018 01:34:57	Paulo Roberto Arruda Alves	Aceito
Outros	fichadecoleta.docx	01/02/2018 01:34:16	Paulo Roberto Arruda Alves	Aceito
Outros	TCLE6.doc	01/02/2018 01:31:26	Paulo Roberto Arruda Alves	Aceito
Outros	TCLE3.doc	01/02/2018 01:30:49	Paulo Roberto Arruda Alves	Aceito
Outros	lattes.docx	01/02/2018 01:29:11	Paulo Roberto Arruda Alves	Aceito
Outros	AprovacaoDoSeconci.pdf	01/02/2018 01:27:57	Paulo Roberto Arruda Alves	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE6.docx	18/09/2017 11:14:04	Paulo Roberto Arruda Alves	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE3.docx	18/09/2017 11:13:42	Paulo Roberto Arruda Alves	Aceito
Outros	concordanciaD.pdf	27/03/2017 17:45:26	Paulo Roberto Arruda Alves	Aceito
Outros	RenzoocurriculoD.pdf	27/03/2017 17:44:59	Paulo Roberto Arruda Alves	Aceito
Projeto Detalhado	PROJETOD.doc	27/03/2017	Paulo Roberto	Aceito

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP

Continuação do Parecer: 2.504.537

/ Brochura Investigador	PROJETOD.doc	17:44:13	Arruda Alves	Aceito
Outros	fichadecoletaD.docx	27/03/2017 17:44:01	Paulo Roberto Arruda Alves	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 21 de Fevereiro de 2018

Assinado por:

Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

Anexo C - Aprovação do Comitê de Ética do Hospital Estadual de Sapopemba

SERVIÇO SOCIAL DA
CONSTRUÇÃO CIVIL DO
ESTADO DE SÃO PAULO -

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO COMPARATIVO DO VOLUME GÁSTRICO RESIDUAL ENTRE PACIENTES EM JEJUM DE 3 E 6 HORAS APÓS O PREPARO COLÔNICO COM MANITOL

Pesquisador: Paulo Roberto Arruda Alves

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 71123317.9.0000.0083

Instituição Proponente: SERVICO SOCIAL DA CONSTRUCAO CIVIL DO ESTADO DE SAO PAULO -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.358.692

Apresentação do Projeto:

ESTUDO COMPARATIVO DO VOLUME GÁSTRICO RESIDUAL ENTRE PACIENTES EM JEJUM DE 3 E 6 HORAS APÓS O PREPARO COLÔNICO COM MANITOL

Objetivo da Pesquisa:

Comparar o volume gástrico residual, bem como seu pH, entre dois grupos de pacientes, onde o primeiro grupo irá ser submetido a colonoscopia após 3 horas da ingestão da solução de manitol e o segundo realizará o exame após 6 horas da mesma quantidade de manitol que foi ofertada ao primeiro grupo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Apesar de diversos estudos, e a própria ASA, permitir a ingestão de líquidos claros 2 horas antes da sedação (incluindo líquidos ricos em carboidratos), optamos por um período de 3 horas (o qual é adotado em grande parte dos serviços em nosso meio), já que todos esses trabalhos não foram realizados com manitol; o qual mesmo sendo um carboidrato, apresenta uma osmolaridade bastante alta em relação aos líquidos claros adotados nesses estudos. Por sua vez, o período de 6 horas de jejum visa avaliar se o dobro de tempo adotado em um dos grupos influenciará no volume gástrico residual (quantidade e pH) e consequentemente no risco de aspiração, pois caso fique demonstrado por exemplo, que o VGR é menor e menos ácido no grupo submetido a um jejum de 6 horas, então esse período deverá ser adotado afim de minimizar o risco de aspiração.

Endereço: Avenida Francisco Matarazzo, 74 - 9º andar

Bairro: Agua Branca

CEP: 05.001-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3664-5900

E-mail: iepac@seconci-sp.org.br

**SERVIÇO SOCIAL DA
CONSTRUÇÃO CIVIL DO
ESTADO DE SÃO PAULO -**

Continuação do Parecer: 2.358.692

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A originalidade desse projeto baseia-se na escassez de estudos na literatura sobre a avaliação do VGR após a ingestão de manitol. Atualmente, a criação de protocolos sobre o tempo ideal de jejum baseie-se em estudos com fracas evidências científicas e em opiniões de especialistas. Portanto, o estudo proposto justifica-se pela necessidade de se investigar eventuais alterações do VGR, em relação a sua quantidade em mililitros e seu nível de pH após a ingestão de manitol para o preparo de cólon.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termo Aceito, com adequação da linguagem.

Recomendações:

Atualização do cronograma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

No intuito de promover o acompanhamento e compor o banco de informações dos Projetos apreciados pelo CEP, é mandatório ao Pesquisador a apresentação de Relatórios Semestrais de acompanhamento, bem como de Finalização do presente Projeto

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_890113.pdf	18/09/2017 11:14:35		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE6.docx	18/09/2017 11:14:04	Paulo Roberto Arruda Alves	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE3.docx	18/09/2017 11:13:42	Paulo Roberto Arruda Alves	Aceito
Folha de Rosto	folha3.doc	08/08/2017 22:01:40	Paulo Roberto Arruda Alves	Aceito
Outros	concordanciaD.pdf	27/03/2017 17:45:26	Paulo Roberto Arruda Alves	Aceito
Outros	RenzocurriculoD.pdf	27/03/2017 17:44:59	Paulo Roberto Arruda Alves	Aceito
Projeto Detalhado	PROJETOD.doc	27/03/2017	Paulo Roberto	Aceito

Endereço: Avenida Francisco Matarazzo, 74 - 9º andar

Bairro: Água Branca

CEP: 05.001-000

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3664-5900

E-mail: iepac@seconci-sp.org.br

SERVIÇO SOCIAL DA
CONSTRUÇÃO CIVIL DO
ESTADO DE SÃO PAULO -

Continuação do Parecer: 2.358.692

/ Brochura Investigador	PROJETOD.doc	17:44:13	Arruda Alves	Aceito
Outros	fichadecoletaD.docx	27/03/2017 17:44:01	Paulo Roberto Arruda Alves	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 31 de Outubro de 2017

Assinado por:
ROBERTA DA SILVA COSTA
(Coordenador)

Endereço: Avenida Francisco Matarazzo, 74 - 9º andar
Bairro: Água Branca **CEP:** 05.001-000
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3664-5900 **E-mail:** iepac@seconci-sp.org.br

Anexo D - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Prezado(a) participante:

Esse documento é uma autorização para podermos realizar os exames de endoscopia digestiva, colonoscopia e, também, para utilizarmos alguns dados que serão adquiridos para uma pesquisa. Os responsáveis por essa pesquisa são: Prof. Dr. Paulo Roberto Arruda Alves, CRM 20.426, e Dr. Renzo Feitosa Ruiz, CRM 119.438. O nome deste estudo é: **“Avaliação do pH e do volume gástrico residual após preparo de cólon com manitol: estudo prospectivo randomizado comparando procedimento realizado 3 versus 6 horas depois”**.

Sua participação envolve apenas em nos autorizar a aspirar e analisar o líquido de seu estômago. Tal procedimento (aspiração do líquido contido no estômago) já é realizado de rotina durante o exame, e essa análise que faremos em seguida (medir a quantidade e a acidez) não acrescenta nenhum risco a você. O jejum de oito horas para alimentos e de três horas após a ingestão da solução laxativa (manitol) que ofereceremos deverá ser respeitado, pois é importante para que o exame seja feito de forma segura. Caso você não faça o jejum, existe o risco de o líquido do seu estômago ir para o pulmão, podendo causar, apesar de raro, pneumonia grave e até mesmo morte. Portanto, se você tiver alguma dificuldade com o tempo de jejum, avise os médicos ou a equipe de enfermagem. Você receberá medicamentos sedativos (que causam sonolência), na veia, por um médico treinado. Os exames serão realizados sempre com dois médicos na sala, e um deles ficará somente responsável por sua sedação, para que os exames sejam realizados com mais segurança. A endoscopia e a colonoscopia são procedimentos médicos que raramente causam complicações, como as seguintes

- Flebite (inflamação no local da aplicação de medicamento).
- Depressão respiratória (causa diminuição do oxigênio no sangue).
- Alergia às medicações utilizadas durante a sedação.
- Infecção.
- Perfurações e/ou sangramentos (raramente), mas, caso ocorram, dependendo da gravidade, poderá ser realizada até mesmo uma cirurgia.
- Aspiração do líquido de seu estômago para os pulmões.

Você deve comunicar o médico caso tenha dor forte na barriga, temperatura maior que 38 graus Celsius, calafrios, vômitos com ou sem a presença de sangramento e fezes escurecidas.

Cuidados após os exames nas primeiras 12 horas:

- Não é necessário ficar sem comer ou tomar banho após o exame.
- Não é permitido o uso de bebidas alcoólicas após o exame.
- Não deve fazer atividade física no dia do exame.
- Não pode dirigir ou trabalhar no dia do exame. Se necessário, peça atestado médico.
- Não é comum a ocorrência de dor significativa, que necessite de tratamento. Caso ocorra, podem ser usados analgésicos comuns (por exemplo: dipirona e paracetamol).
- A suspensão do uso de anticoagulantes (remédios que afinam o sangue) deverá ser analisada caso a caso, entre o médico que fará seus exames e o seu médico de confiança.
- Se houver qualquer suspeita de complicação, procure o Pronto Atendimento do hospital e/ou entre em contato com o médico que realizou o procedimento.

A participação neste estudo é voluntária. Se você decidir abandonar a pesquisa, em qualquer momento, poderá fazê-lo, sem nenhum tipo de prejuízo ao seu tratamento.

Na publicação dos resultados desta pesquisa, sua identidade será mantida no mais rigoroso sigilo. Serão omitidas todas as informações que permitam identificá-lo(a) (ou seja, ninguém saberá de sua participação).

Quaisquer dúvidas relativas à pesquisa poderão ser esclarecidas pelos pesquisadores (Dr. Paulo e Dr. Renzo) por meio do telefone + 55 (11) 99551-0060.

Aceito participar deste estudo e declaro ter recebido uma cópia deste termo de consentimento.

Nome e assinatura do participante

Local e data

Anexo E - Dieta pobre em resíduos

Dieta a ser adotada na véspera do exame:

- Ingerir, durante o dia, no mínimo dois litros de líquidos de coloração clara (água, chá, sucos, coados e água de coco).
- Comer somente alimentos pastosos até as 22 horas. Por exemplo: purê, arroz, ovo, caldo de sopas, macarrão sem molho, bolacha de água e sal, gelatinas claras, sorvetes e frutas sem casca, sem bagaço e sem caroço.
- Não comer carnes nem verduras.

Anexo F - Ficha de coleta de dados

FICHA DE COLETA DE DADOS
Exame: Grupo I - Manitol - 3 horas () Grupo II - Manitol - 6 horas ()
Nº de atendimento: _____
Nome: _____
M () F ()
Idade: _____
Altura: _____
Peso: _____
IMC: _____
Comorbidades: HAS () DM () Doença do refluxo () Hipotireoidismo () Outras: _____
Faz uso contínuo de algum medicamento? Sim () Não () Quais? _____
ASA: I () II () III ()
Fez uso de procinéticos (metoclopramida e/ou ondansetrona) durante o preparo: Sim () Não ()
Escala de Boston:
Volume gástrico residual:
pH:
Hérnia hiatal:
Hiato alargado:
Intercorrências: Sim () Não () Caso afirmativo, qual? _____

8 REFERÊNCIAS

Agrawal D, Elsbernd B, Singal AG, Rockey D. Gastric residual volume after split-dose compared with evening-before polyethylene glycol bowel preparation. *Gastrointest Endosc*. 2016;83(3):574-80.

Ajumobi AB, Griffin RA. Diabetic gastroparesis: evaluation and management. *Hospital Physician*. 2008:27-35.

Baron J. Lean body mass, gastric acid, and peptic ulcer. *Gut*. 1969;10(8):637-42.

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.

Bertin E, Schneider N, Abdelli N, Wampach H, Cadiot G, Loboguerrero A, Leutenegger M, Liehn JC, Thieffn G. Gastric emptying is accelerated in obese type 2 diabetic patients without autonomic neuropathy. *Diabetes Metab*. 2001;27(3):357-64.

Brenner S, Andriguetto PC, Souza FJ, Moraes RS, Artigas GV. Limpeza mecânica do cólon. Experiência em 100 casos de colonoscopias. *Rev Bras Coloproct*. 1980;4(3):16-23.

Byrne MF. The curse of poor bowel preparation for colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(7):1587-90.

Champault G, Patel JC. Our experience with wash-out in colon surgery. Colon preparation; usefulness of digestive irrigation with oral absorption of 10 percent Mannitol. *Chirurgie*. 1977;103(11):998-9.

Cheng CL, Liu NJ, Tang JH, Kuo YL, Lin CH, Tsui YN, Lee BP, Tai YC, Su MY, Chiu CT. Residual gastric volume after bowel preparation with polyethylene glycol for elective colonoscopy: a prospective observational study. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(4):331-8.

Church JM. Effectiveness of polyethylene glycol antegrade gut lavage bowel preparation for colonoscopy – timing is the key! *Dis Colon Rectum*. 1998;41(10):1223-5.

Cooper GS, Kou TD, Rex DK. Complications following colonoscopy with anesthesia assistance: a population-based analysis. *JAMA Intern Med*. 2013;173(7):551-6.

Coriat R, Polin V, Ammar Oudjit FH, Dhooge M, Leblanc S, Delchambre C, Esch A, Tabouret T, Barret M, Prat F, Chaussade S. Gastric emptying evaluation by ultrasound prior colonoscopy: an easy tool following bowel preparation. *World J Gastroenterol*. 2014;20(37):13591-8.

Dubois A, Goldman JM. Gastric secretion and emptying in hypothyroidism. *Dig Dis Sci*. 1984;29(5):407-10.

Exarhos ND, Logan WD Jr, Abbott OA, Hatcher CR Jr. The importance of pH and volume in tracheo-bronchial aspiration. *Dis Chest*. 1965;47:167-9.

Falconer R, Skouras C, Carter T, Greenway L, Paisley AM. Preoperative fasting: current practice and areas for improvement. *Updates Surg*. 2014;66(1):31-9.

Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1983;98(3):378-84.

Fisk RL, Symes JF, Aldridge LL, Couves CM. The pathophysiology and experimental therapy of acid pneumonitis in ex vivo lungs. *Chest*. 1970;57(4):364-70.

Gibbs CP, Modell JH. Pulmonary aspiration of gastric contents: pathophysiology, prevention, and management. In: Miller RD, editor. *Anesthesia*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1994:1437-64.

Greenfield S, Webster G, Brar A, Mun KA, Beck E, Vicary F. Assessment of residual gastric volume and thirst in patients who drink before gastroscopy. *Gut*. 1996;39(3):360-2.

Gunsar F, Yilmaz S, Bor S, Kumanlioglu K, Çetinkalp S, Kabalak T, Ozutemiz OA. Effect of hypo-and hyperthyroidism on gastric myoelectrical activity. *Dig Dis Sci*. 2003;48(4):706-12.

Guyton AC. *Textbook of medical physiology*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1986:485-531.

Habr-Gama A, Gama-Rodrigues JJ, Teixeira MG, Alves PRA, Ventura TCM, Quit Anilha AG, Glezer M, Katz A. Preparo Intestinal pela Ingestão de Manitol A 10%. *Rev Bras Coloproct.* 1981;1:84-92.

Harter RL, Kelly WB, Kramer MG, Perez CE, Dzwonczyk RR. A comparison of the volume and ph of gastric contents of obese and lean surgical patients. *Anesth Analg.* 1998;86(1):147-52.

Hecketwseiler P, Colin R, Duvry D, Geffory Y. Lavage de l'intestin par une solution de manitol – applications aux hemorrhagies digestives du cirrhotique. *Nouv Presse Med.* 1976;5(29):1836.

Hewitt J, Reeve J, Rigby J, Cox AGG. Whole gut preparation for large bowel surgery. *Lancet.* 1973;2:337-40.

Horowitz M, Harding PE, Mir AM, Maddern GJ, Collins PJ, Chatterton BE, Wishart J, Shearman DJC. Gastric and oesophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol.* 1986;1(2):97-113.

Huffman M, Unger RZ, Thatikonda C, Amstutz S, Rex DK. Split-dose bowel preparation for colonoscopy and residual gastric fluid volume: an observational study. *Gastrointest Endosc.* 2010;72(3):516-22.

James CF, Modell JH, Gibbs CP, Kuck EJ, Ruiz BC. Pulmonary aspiration – effects of volume and pH in the rat. *Anesth Analg.* 1984;63(7):665-8.

Jolliffe DM. Practical gastric physiology. *Contin Educ Anaesthes Crit Care Pain.* 2009;9(6):173-7.

Jonderko G, Jonderko K, Marcisz C, Golab T. Gastric emptying in hypothyreosis. *Isr J Med Sci.* 1997;33(3):198-203.

Juvin P, Fèvre G, Merouche M, Vallot T, Desmonts J-M. Gastric residue is not more copious in obese patients. *Anesth Analg.* 2001;93(6):1621-2.

Keshavarzian A, Iber F, Vaeth J. Gastric emptying in patients with insulin-requiring diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol.* 1987;82(1):29-35.

Kim TK, Kim HW, Kim SJ, Ha JK, Jang HH, Hong YM, Park SB, Choi CW, Kang DH. Importance of the time interval between bowel preparation and colonoscopy in determining the quality of bowel preparation for full-dose polyethylene glycol preparation. *Gut Liver.* 2014;8(6):625-31.

Kuhn M, Johnson K. *Applied predictive modeling.* New York: Springer; 2013.

Ladas SD, Karamanolis G, Ben-Soussan E. Colonic gas explosion during therapeutic colonoscopy with electrocautery. *World J Gastroenterol.* 2007;13(40):5295-8.

Lambert E, Carey S. Practice guideline recommendations on perioperative fasting: a systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(8):1158-65.

Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, Andrews KS, Dash C, Giardiello FM, Glick S, Levin TR, Pickhardt P, Rex DK, Thorson A, Winawer SJ; American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group; US Multi-Society Task Force; American College of Radiology Colon Cancer Committee. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(3):130-60.

Maddox A, Horowitz M, Wishart J, Collins P. Gastric and oesophageal emptying in obesity. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24(5):593-8.

Mearin F, Malagelada J-R. Gastroparesis and dyspepsia in patients with diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995;7(8):717-23.

Minami H, McCallum RW. The physiology and pathophysiology of gastric emptying in humans. *Gastroenterology*. 1984;86(6):1592-610.

Moldovan C, Dumitrascu D, Demian L, Brisc C, Vâtcă L, Magheru S. Gastroparesis in diabetes mellitus: an ultrasonographic study. *Rom J Gastroenterol*. 2005;14(1):19-22.

Newstead GL, Morgan BP. Bowel preparation with mannitol. *Med J Aust*. 1979;2(11):582-3.

Park JS, Kim MS, Kim H, Kim SI, Shin CH, Lee HJ, Lee WS, Moon S. A randomized controlled trial of an educational video to improve quality of bowel preparation for colonoscopy. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1):64.

Park M-I, Camilleri M. Gastric motor and sensory functions in obesity. *Obes Res.* 2005;13(3):491-500.

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.

Paulo GA, Martins FP, Macedo EP, Gonçalves ME, Ferrari AP. Safety of mannitol use in bowel preparation: a prospective assessment of intestinal methane (CH₄) levels during colonoscopy after mannitol and sodium phosphate (NaP) bowel cleansing. *Arq Gastroenterol.* 2016;53(3):196-202.

Petring OU, Blake DW. Gastric emptying in adults: an overview related to anaesthesia. *Anaesth Intensive Care.* 1993;21(6):774-81.

Phillips WT, Schwartz JG, McMahan CA. Rapid gastric emptying of an oral glucose solution in type 2 diabetic patients. *J Nucl Med.* 1992;33(8):1496-500.

Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: an updated report by the American Society of Anesthesiologists task force on preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration. *Anesthesiology.* 2017;126(3):376-93.

Prantner B. Visualization of imputed values using the R-package VIM [internet]. 2011 out [citado em 2019 jan 20]. Disponível em: <<https://cran.r-project.org/web/packages/VIMGUI/vignettes/VIM-Imputation.pdf>>.

Rossoni MD, Sartor MC, Rossoni AM de O, Bonardi R de A, Filho S, De ZA. Comparison between sodium biphosphate and 10% oral mannitol solutions for mechanical bowel preparation. *Rev Col Bras Cir.* 2008;35(5):323-8.

Sachdeva P, Malhotra N, Pathikonda M, Khayyam U, Fisher RS, Maurer AH, Parkman HP. Gastric emptying of solids and liquids for evaluation for gastroparesis. *Dig Dis Sci.* 2011;56(4):1138-46.

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.

Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(8):834-40.

Schwartz JG, Green GM, Guan D, McMahan CA, Phillips WT. Rapid gastric emptying of a solid pancake meal in type II diabetic patients. *Diabetes Care.* 1996;19(5):468-71.

Shafer R, Prentiss R, Bond J. Gastrointestinal transit in thyroid disease. *Gastroenterology.* 1984;86(5 Pt 1):852-5.

Shaukat A, Malhotra A, Greer N, MacDonald R, Wels J, Wilt TJ. Systematic review: outcomes by duration of NPO status prior to colonoscopy. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:3914942.

Sherwood L. The digestive system. In: *Human physiology: from cells to systems*. 6th ed. Belmont: Thompson Brooks Cole; 2007;16:589-639.

Shiraishi T, Kurosaki D, Nakamura M, Yazaki T, Kobinata S, Seki Y, Kasama K, Taniguchi H. Gastric fluid volume change after oral rehydration solution intake in morbidly obese and normal controls: a magnetic resonance imaging-based analysis. *Anesth Analg*. 2017;124(4):1174-8.

Tandon K, Khalil C, Castro F, Schneider A, Mohameden M, Hakim S, Shah K, To C, O'Rourke C, Jacobs J. Safety of large-volume, same-day oral bowel preparations during deep sedation: a prospective observational study. *Anesth Analg*. 2017;125(2):469-76.

Van de Putte P, Perlas A. Gastric sonography in the severely obese surgical patient: a feasibility study. *Anesth Analg*. 2014;119(5):1105-10.

Vaughan RW, Bauer S, Wise L. Volume and pH of gastric juice in obese patients. *Anesthesiology*. 1975;43(6):686-9.

Vieira MC, Hashimoto CL, Carrilho FJ. Bowel preparation for performing a colonoscopy: prospective randomized comparison study between a low-volume solution of polyethylene glycol and bisacodyl versus bisacodyl and a mannitol solution. *Arq Gastroenterol*. 2012;49(2):162-8.

Watson LE, Xie C, Wang X, Li Z, Phillips LK, Sun Z, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK, Wu T. Gastric emptying in patients with well-controlled type 2 diabetes compared to non-diabetic young and older controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Apr 1. pii: jc.2018-02736.

Wisén O, Rössner S, Johansson C. Gastric secretion in massive obesity. *Dig Dis Sci*. 1987;32(9):968-72.

Xue SG, Chen HL, Cheng CS, Huang BS, Zhang HD. Gastric residual volume after split-dose bowel preparation versus conventional single-dose regimen before anesthetic colonoscopy. *Biomed Res Int*. 2017;2017:6543014.

Zhang YY, Niu M, Wu ZY, Wang XY, Zhao YY, Gu J. The incidence of and risk factors for inadequate bowel preparation in elderly patients: a prospective observational study. *Saudi J Gastroenterol*. 2018;24(2):87-92.

APÊNDICE

Apêndice A - Submissão do artigo

The screenshot shows a web browser window with the ScholarOne Manuscripts interface. The page title is "Submission Confirmation". The header includes the ScholarOne Manuscripts logo and the Clinics logo. The navigation bar shows "Home" and "Author" links. The main content area displays the following information:

Submitted to: CLINICS

Manuscript ID: CLINICS-2020-1847.R1

Title: Evaluation of pH and residual gastric volume after mannitol colon preparation: prospective randomized study comparing procedure performed 3 hours versus 6 hours later

Authors: Ruiz, Rianzo
Jukemura, Jose
Arista-Alves, Paulo Roberto
Lera, Marcos

Date Submitted: 19-Jun-2020

A "Print" button is located in the top right corner of the main content area. At the bottom right, there is a link to the "Author Dashboard".