

## Estudo prospectivo duplo-cego randomizado entre preparos de cólon com PEG 4000 e Lactulose

Prospective randomized double blinded trial between colon preparations with PEG 4000 and Lactulose

JOSÉ CELSO CUNHA GUERRA PINTO COELHO,<sup>1</sup> KAREN ORSINI DE MAGALHÃES BRESCIA,<sup>2</sup> LAÍS GOMES LOPES TERRA,<sup>3</sup> CAMILA TEIXEIRA COSTA,<sup>3</sup> LÍVIA TORRES VAZ<sup>4</sup>

### RESUMO

A colonoscopia atualmente é um dos principais métodos diagnósticos de alterações intestinais e para o rastreamento de câncer colorretal. Um preparo intestinal de boa qualidade é essencial para o adequado exame diagnóstico e para as abordagens terapêuticas necessárias. Esse estudo visa comparar dois preparos quanto à eficácia: o PEG 4000, padrão ouro nos Estados Unidos, e a solução de Lactulose a 10%, laxante osmótico ainda sem indicação formal para preparo intestinal. **Método:** Estudo prospectivo, duplo-cego e randomizado com a inclusão de 400 pacientes submetidos a exames eletivos de colonoscopia em clínica privada. Os pacientes foram randomizados em dois grupos de 200 pacientes e, em cada grupo, foi utilizado um dos preparos analisados. Foi avaliada a qualidade do preparo através da Escala de Preparo Intestinal de Boston (BBPS). **Resultados:** Dos 400 exames feitos, apenas 13 foram considerados inadequados. Dos pacientes que utilizaram PEG, apenas seis (3%) tiveram preparo considerado inadequado e, do grupo que usou Lactulose, apenas sete (3,5%). Isso resulta em um  $p=0,778$ , o que determina que não há diferença estatística em relação à eficácia entre os dois preparos. **Conclusão:** O estudo concluiu que a eficácia da solução de Lactulose, como preparo intestinal para

exames de colonoscopia, é semelhante à do PEG 4000, podendo a solução de Lactulose a 10% ser indicada como opção de preparo de cólon para exames de colonoscopia, respeitando-se suas contraindicações e restrições.

**Unitermos:** Colonoscopia, Preparo Intestinal, PEG, Lactulose.

### SUMMARY

Colonoscopy represents nowadays one of the best diagnostic methods for colorectal diseases and for colorectal cancer screening. Good colon preparation is essential for a high quality diagnostic examination and for the necessary therapeutic approaches. This study aims to compare two preparations regarding efficacy: The PEG 4000 preparation, with is the gold standard in the United States, and the 10% lactulose solution. Lactulose is an osmotic laxative still without formal indication as colon preparation. **Method:** It is a prospective randomized double blinded trial with 400 patients included, submitted to elective out-patient colonoscopies in private clinic. The patients were randomized in two 200 patients groups and in each group one preparation was used. The Boston bowel preparation scale was used in order

1. Médico Cirurgião e Endoscopista, Titular e atual Presidente SOBED - MG, Professor Assistente da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais e Mestre em Ciências - FMUSP (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo). 2. Médica Gastroenterologista Endoscopista e Titular da SOBED e FBG. 3. Acadêmicas de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais. 4. Enfermeira Responsável pelo Serviço de Endoscopia da Clínica Gastrocenter e Pós-graduada em Auditoria e Mecanismos de Regulação em Saúde pela Universidade Gama Filho - RJ. **Endereço de correspondência:** José Celso Cunha Guerra Pinto Coelho - Rua Piauí, 778- apto. 01 - Funcionários - Belo Horizonte - MG - CEP 30.150-320 - email: jcelso@gastrocenter.com.br. **Recebido em:** 17/05/2013. **Aprovado em:** 20/06/2013.

to measure the colon preparation quality. **Results:** In only 13 patients the preparation was considered inadequate. In PEG patients only six (3%) and in lactulose patients seven (3,5%), were considered inadequate. There was no statistical difference between both groups regarding efficacy ( $p = 0,778$ ). **Conclusion:** The study concluded that lactulose solution is as effective as PEG 4000 as bowel preparation for colonoscopic exams. The lactulose solution can be indicated as an option for colon preparation for colonoscopic exams. Its restrictions and contra-indications should be respected.

**Keywords:** Colonoscopy, Colon Preparations, PEG, Lactulose.

## INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) representa hoje o terceiro em frequência e a segunda maior causa de morte relacionada a neoplasias nos Estados Unidos.<sup>1</sup> Muitos estudos têm demonstrado que o rastreamento para o CCR é eficaz e tem um custo-benefício válido quando realizado na população de risco habitual a partir dos 50 anos de idade.

As estratégias recomendadas para o rastreamento do CCR se dividem em duas categorias: as pesquisas de sangue oculto nas fezes (PSOF), de DNA nas fezes e os exames estruturais (colonoscopia, retossigmoidoscopia e colonotomografia). A PSOF e a pesquisa de DNA geralmente detectam o câncer, enquanto os exames estruturais detectam, além do câncer, as lesões pré-malignas, sendo mais eficazes como exames de prevenção.<sup>2</sup>

A colonoscopia é considerada o padrão ouro para rastreamento do CCR.<sup>1,3-5</sup> A detecção de lesões pré-malignas e do CCR em estágio inicial, curável, sabidamente reduz a mortalidade como já demonstrado em vários estudos. Um deles foi recentemente publicado no *New England Journal of Medicine* em fevereiro de 2012 sobre a prevenção a longo termo de mortes por CCR, através da realização de colonoscopia com polipectomia em um período de 23 anos. Foi demonstrado que a remoção de pólipos adenomatosos previne efetivamente as mortes por CCR, com redução de 53% da mortalidade quando comparada à expectativa de CCR na população geral.<sup>6</sup>

O preparo do cólon é um dos itens de qualidade do exame de colonoscopia, uma vez que se relaciona diretamente com a taxa de detecção de adenoma.<sup>6,7</sup> Um preparo inadequado prejudica a detecção de pólipos de pequeno e também de grande tamanho, aumenta o tempo de exame, as complicações e os custos relacionados à colonoscopia. Consideramos que o preparo ideal deva ser capaz de eliminar totalmente o

material fecal, sem provocar danos à superfície da mucosa, que tenha baixo custo, requerendo um curto período de tempo entre sua ingestão e a eliminação, sem causar desconforto ou alterações significativas de fluidos e eletrólitos ao paciente.<sup>7,8</sup> Existem disponíveis no mercado diferentes tipos de preparo, sendo que nenhum deles é capaz de preencher todos os critérios acima descritos. Entre os mais utilizados em nosso meio estão o Polietilenoglicol (PEG) e o Manitol.

Atualmente, o preparo intestinal com PEG tem se mostrado um dos mais seguros e eficazes, sendo consagrado por inúmeros estudos e amplamente utilizado nos Estados Unidos, Europa e Japão. São ainda escassos os estudos comparativos entre a Lactulose e os demais preparos. Diante disso e dos bons resultados já demonstrados em alguns estudos prévios do preparo com a Lactulose, propomos um estudo comparativo entre esses dois preparos, levando em consideração a eficácia da limpeza intestinal e a taxa de detecção de pólipos. Também foram avaliados os efeitos colaterais, a tolerabilidade e a aceitação do preparo pelos pacientes, assim como as possíveis complicações decorrentes do uso de ambos.

## MÉTODOS

Trata-se de estudo prospectivo duplo-cego randomizado unicêntrico para comparação da eficácia entre os preparos com polietilenoglicol e a solução de Lactulose a 10%.

Este estudo teve aprovação da Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário São José da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais e da Comissão de Ética da Clínica Gastrocenter. Conta com dois grupos de 200 pacientes incluídos, cada um utilizando um tipo de preparo, submetidos a exame eletivo de colonoscopia na Clínica Gastrocenter, em Belo Horizonte, totalizando 400 pacientes estudados prospectivamente no período de outubro de 2010 a março de 2012.

Os exames foram feitos em pacientes adultos, homens e mulheres, numa faixa etária que variou de 19 a 90 anos, sendo a idade média de 53 anos. Quanto ao gênero, foram 166 homens e 234 mulheres. No grupo dos que receberam o preparo com PEG 4000, 85 eram homens e 115 mulheres e no grupo da solução de Lactulose foram 81 homens e 119 mulheres.

Após assinatura do "Termo de Consentimento Livre e Esclarecido", os pacientes foram selecionados durante entrevista pré-colonosopia. Foram considerados como critérios de exclusão: ausência de condições clínicas para submeter-se a preparo intestinal ambulatorial; contraindicação formal ou relativa ao uso de PEG ou Lactulose (reações de hipersen-

sibilidade, diabéticos e portadores de intolerância à lactose); hemicolectomia, por interferir diretamente com o escore de avaliação do preparo de cólon utilizado neste estudo (BBPS); preparo intestinal incompleto antes da realização do exame. Os pacientes que tiveram exame de colonoscopia incompleto (incapacidade técnica de se alcançar o ceco) também foram excluídos do estudo, assim como pacientes que relataram uso incorreto do preparo.

A solução oral de polietilenoglicol (PEG) é um poliglicol sintético, que faz com que a água seja retida nas fezes, não sofrendo fermentação pela flora colônica. Trata-se de solução inabsorvível e iso-osmolar com o plasma, sendo portanto segura na medida em que não há absorção ou excreção de água ou eletrólitos. Apresenta boa eficácia e tolerância, porém necessita de ingestão de grandes volumes (3 a 4 litros), sendo melhor tolerada em regime de duas doses. É o preparo de escolha em crianças e pacientes com restrição à expansão de volume (insuficiência cardíaca, renal e hepática avançada com quadro de ascite), pois dificilmente causa distúrbios hidroeletrólíticos.<sup>9,10</sup>

A Lactulose é um dissacarídeo, derivado semissintético da lactose. Trata-se de laxante osmótico de absorção irrelevante, com baixa incidência de distúrbios hidroeletrólíticos.<sup>11</sup> Entretanto, seu uso deve ser evitado em pacientes com intolerância à lactose (contém pequenas quantidades de galactose e lactose), e a pacientes diabéticos, uma vez que há relatos de casos de aumento dos níveis sanguíneos de glicose com a administração do medicamento. Há que se ter cautela em relação à utilização de eletrocautério durante procedimento de polipectomia devido à remota possibilidade de explosão colônica.<sup>12</sup>

O preparo nos dois grupos consistiu em dieta sem fibras, carne vermelha ou leite, assim como o uso de 10 mg de Bisacodil no dia anterior ao exame. No grupo do preparo com PEG, os pacientes fizeram uso de dois pacotes de 75 g de PEG 4000 diluídos em 2 litros de água ou suco de limão na noite anterior ao exame, após o uso do Bisacodil, que foram ingeridos em até 2h. A mesma solução foi ingerida 6h antes do exame no dia seguinte, após café da manhã leve.

O grupo da Lactulose fez uso de 200 ml (667 mg/ml de Lactulose a 50%) diluídos em 800 ml de água ou suco de limão, perfazendo uma diluição de 10%, tomados após café da manhã leve em até 1h, no dia do exame (6h antes da colonoscopia). A ingestão de água ou chá foi liberada para estes pacientes até 3h antes do exame.

A avaliação da qualidade dos preparos foi feita segundo a Escala de Preparo Intestinal de Boston (Boston Bowel Preparation Scale - BBPS), que classifica o preparo com notas de

0 a 3, em três segmentos respectivamente: cólon esquerdo, cólon transversal e cólon direito.<sup>13</sup> O escore final pode variar, portanto, de 0 a 9 correspondendo à somatória dos três segmentos intestinais. Consideramos como preparos adequados os que alcançaram um escore maior ou igual a 5 pois, conforme demonstrado em trabalhos prévios, uma pontuação menor que 5 implica em redução importante da taxa de detecção de pólipos.<sup>13</sup> Tanto os médicos colonoscopistas como os pacientes não estavam cientes do tipo de preparo utilizado na hora do exame.

Um questionário foi aplicado imediatamente antes da realização de cada exame, sendo avaliados: o uso correto do preparo pelo paciente, a tolerância em um escore de 0 a 10, os efeitos colaterais apresentados e a aceitação por parte do paciente de repetir o mesmo preparo em caso de nova colonoscopia.

A análise estatística determinou uma amostra (n) de 400 pacientes para garantir um *power* de 80% ao estudo. Para análise dos resultados obtidos, foi utilizado o teste do Quadrado, considerando o  $p < 0,05$  como significância estatística na comparação com intervalo de confiança  $> 95\%$ .

## RESULTADOS

Com base na BBPS, do total dos 200 pacientes que utilizaram PEG, seis (3%) tiveram preparo considerado inadequado, e do grupo que usou Lactulose, sete (3,5%) dos 200 pacientes tiveram preparo inadequado (escore  $< 5$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa ( $p=0,778$ ) entre os dois grupos.

Não houve incidência de complicações como perfuração colônica ou hemorragia na amostra avaliada. As médias totais das notas baseadas na BBPS para os pacientes que tiveram preparo intestinal adequado no grupo que usou PEG foi de 8,51 em 9, e para o grupo da Lactulose foi de 8,52 em 9. Em relação à taxa de detecção de pólipos, observamos realização de polipectomia em 54 exames do grupo do PEG (27%) e 55 exames do grupo da Lactulose (27,5%).

De acordo com a avaliação do questionário aplicado antes da realização do exame, a tolerância ao preparo foi quantificada em um escore de 0 a 10. Determinamos como ponto de corte a nota sete, assim sendo, a nota maior ou igual a sete indica satisfação do paciente em relação ao preparo. Dos pacientes que usaram PEG, 153 (76,5%) apresentaram nota igual ou acima do ponto de corte. Já dos pacientes que usaram Lactulose, a aprovação foi de 175 (87,5%). Quando questionados se repetiriam ou não aquele tipo de preparo

em caso de nova colonoscopia, 29 (14,5%) dos pacientes que usaram PEG afirmaram que não repetiriam contra 11 (5,5%) dos pacientes do grupo que usou Lactulose.

Em relação aos efeitos colaterais, 21% dos pacientes que usaram PEG relataram sintomas que basicamente se restringiram a náuseas, vômitos e cefaleia, e 23% do grupo da Lactulose apresentaram sintomas diversos como os referidos acima, além de gases, desconforto abdominal, sonolência, sudorese e sintomas inespecíficos como prurido em membros.

**Tabela 1. Relação entre os preparos realizados por PEG e Lactulose de acordo com a Classificação pela Escala de Boston**

Preparo intestinal	Classificação pela Escala de Boston (BBPS)		Número de exames
	Adequado	Inadequado	
PEG	194	6	200
Lactulose	193	7	200
Total	387	13	400

## DISCUSSÃO

A colonoscopia constitui hoje o método padrão ouro para diagnóstico e prevenção do câncer colorretal. Sua eficácia encontra-se intimamente ligada à qualidade do preparo de cólon apresentada pelo paciente. Para tanto, dispomos hoje de diferentes métodos de preparo, alguns já consagrados pela literatura mundial como o PEG 4000. Em nosso meio, a solução de Manitol é amplamente utilizada. Existem diversos estudos que comparam o PEG 4000 com o Manitol associado ou não ao Bisacodil.

Porém na literatura ainda são escassos os estudos comparativos entre a solução de Lactulose e os demais preparos. Em 1993, Foronoff *et al.* compararam os resultados do uso de Manitol a 20% com a Lactulose a 50% observando eficácia semelhante, porém com maior tolerância dos pacientes à Lactulose.<sup>14</sup> Em 2000, Mazione *et al.* estudaram os resultados dos preparos com Bisacodil associado à solução de Lactulose a 10% numa amostra de 2000 pacientes ambulatoriais com ótimos resultados em termos de eficácia, custo, tolerabilidade, segurança e aceitação pelos pacientes.<sup>15</sup>

Um estudo publicado em 2008, realizado pela equipe da Santa Casa de São Paulo, envolveu 1750 pacientes do serviço público submetidos à colonoscopia, que receberam preparo intestinal com Lactulona a 8%, apresentando resultados concordantes com os anteriormente descritos na literatura.<sup>16</sup> O preparo com solução de PEG 4000 tem se mostrado um

dos mais seguros e eficazes, sendo a primeira opção de escolha como demonstrado em inúmeros estudos.<sup>9,10,17-19</sup>

Até o momento, entretanto, faltava um estudo comparativo com um *n* estatisticamente significativo entre um preparo mundialmente consagrado como o PEG 4000 e a Lactulose, que é um laxante ainda sem indicação formal de uso como preparo intestinal. Nosso trabalho visa à comprovação da eficácia desse tipo de preparo quando comparado ao PEG. A solução de Lactulose apresenta algumas vantagens em relação ao PEG 4000, como a facilidade de ingestão devido ao menor volume, uma vez que o paciente ingere apenas 1 litro da solução no dia do exame, comparado aos 4 litros do PEG 4000. Também devemos considerar que ingestão do PEG 4000 se inicia no dia anterior ao exame, o que implica por vezes em falta ao trabalho no período do final da tarde e da noite anterior ao exame.

Porém, a Lactulose tem como desvantagem um custo aproximadamente 50% superior ao PEG 4000, e ainda algumas contraindicações descritas em bula como a intolerância à lactose e ao diabetes *mellitus*. Esse fator é importante uma vez que restringe a indicação desse preparo, que não pode ser considerado como preparo universal. Somado a isso, há necessidade de maiores precauções quanto ao uso de eletrocautério em caso de polipectomia devido à rara possibilidade de explosão colônica, que também é possível com uso de Manitol. Essa complicação pode ser evitada pela troca de gases antes do uso do eletrocautério, através da simples aspiração e posterior insuflação de ar durante a colonoscopia.<sup>12</sup>

Em relação à eficácia da limpeza do cólon, ambos os preparos mostraram-se eficazes em proporções bem semelhantes, com nota igual ou superior a sete pela escala de Boston totalizando 97% de eficácia para o grupo que usou PEG 4000 e 96,5% para o grupo da Lactulose, não havendo diferença estatisticamente significativa ( $p=0,778$ ). A média das notas baseada na BBPS foi praticamente à mesma para os dois grupos (8,51 do PEG comparada a 8,52 da Lactulose), assim como a taxa de detecção de pólipos (27% do PEG 4000 comparada a 27,5% da Lactulose, logo  $p=1$ ).

Analisando os dados fornecidos pelos pacientes em relação à tolerância ao exame, observamos que os dois preparos foram bem tolerados, porém o preparo com Lactulose mostrou-se superior ao PEG 4000 na proporção de 87,5% contra 76,5%, o que se deve provavelmente à maior facilidade de uso pelo menor volume de ingestão.

Já em relação aos efeitos colaterais, não há diferença estatística significativa ( $p=0,157$ ) entre a proporção dos pacientes que relatou sintomas decorrentes do uso do preparo: 21%

para o uso de PEG 4000 e 23,5% para o uso de Lactulose. Porém observamos que, quando ocorrem efeitos colaterais, eles são mais intensos e variados no grupo que utilizou Lactulose.

Por fim, foi perguntado aos pacientes se repetiriam o uso do preparo caso necessitassem de novo exame. Aqui também houve diferença entre os grupos, uma vez que 14,5% dos pacientes que usaram PEG 4000 afirmaram que não repetiriam o preparo contra apenas 5,5% do grupo que usou Lactulose, indicando que a tolerância ao PEG foi menor ( $p=0,003$ ).

## CONCLUSÃO

O estudo conclui que não há diferença estatisticamente relevante ( $p=0,778$ ) em relação à qualidade do preparo intestinal quando se compara a solução de PEG 4000 e a solução de Lactulose a 10%, o que também é comprovado pela semelhança entre as taxas de detecção de pólipos ( $p=1$ ). Além disso, a Lactulose teve melhor tolerância por parte dos pacientes provavelmente devido à necessidade de ingestão de um volume menor de preparo. De acordo com os resultados obtidos pelo estudo, pode-se, portanto, considerar a solução de Lactulose a 10% como uma boa opção de preparo intestinal em situações que respeitem suas contraindicações e restrições.

## REFERÊNCIAS

1. American Society for Gastrointestinal Endoscopy Guideline: The role of endoscopy in the diagnosis, staging and management of colorectal cancer. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2005;61 (1):1-7.
2. American Society for Gastrointestinal Endoscopy Guideline: Endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2006; 63(4):558-65.
3. Lieberman D, Nadel M, Smith RA, Atkin W, Duggirala SB, Fletcher R, Glick SN, Johnson CD, Levin TR, Popo JB, Potter MB, Ransohoff D, Rex D, Schoen R, Schroy P, Winawer S. Standardized colonoscopy reporting and data system: report of the Quality Assurance Task Group of the National Colorectal Cancer Roundtable. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2007; 65(6): 757-66.
4. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Harford WV, et al. Use of Colonoscopy to Screen Asymptomatic Adults for Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2000; 343:162-168.
5. Schoenfeld P, Cash B, Flood A, Dobhan R, Eastone J, Coyle W, et al. Colonoscopic Screening of Average-Risk Women for Colorectal Neoplasia. *N Engl J Med*. 2005; 352:2061-68.
6. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, Ballegooijen M, Hankey BF. Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths. *The New England Journal of Medicine*. 2012; 366(8): 687-696.
7. Rex DK, Petrini JL, Baron TH, Chak A, Cohen J, Hoffman B, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy /ACG. Taskforce on Quality in Endoscopy: Quality indicators of colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(4):873-85.
8. Wexner SD, Beck DE, Baron TH, Fanelli RD, Hyman N, Shen B, et al. From The American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: Prepared by a Task Force. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2006;63(7):894-909.
9. Davis GR, Santa Ana CA, Morawski SG; et al. Development of a lavage solution associated with minimal water and electrolyte absorption or secretion. *Gastroenterology* 1980; 78:991-5.
10. Marmo R, Rotondano G, Riccio G, Marone A, Bianco MA, Stroppa I, et al. Effective bowel cleansing before colonoscopy: a randomized study of split-dosage versus non-split dosage regimens of high-volume versus low-volume polyethylene glycol solutions. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2010; 72(2): 313-20.
11. Solvay Farma, Ltda. Monografia científica do produto: Duphalac (Lactulose 667mg/ml).
12. Avgerinos A, Kalantzis N, Rekoumis G, Pallikaris G, Arapakis G, Kanaghinis T. Bowel preparation and the risk of explosion during colonoscopy polypectomy. 1984; 25:361-364.
13. Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2009; 69(3).
14. Fornoff AM, Caram HAS, Nadal CRM, Candelária, Ortiz JÁ, Fang CB, et al. Lactulose a 50% via oral como preparo de cólon para colonoscopia. Estudo comparativo com manitol 20%. *Rev. Bras. Coloproctologia*. 1993; 13(1): 27.
15. Manzione CR, Nadal SR. Preparo domiciliar de cólon com bisacodil e solução de lactulose a 10% para colonoscopia ambulatorial. *Rev. Bras. Coloproctol*. 2000; 20(2): 91-94.
16. Klug WA, Sampaio Neto P, Fonoff AMF, Fang, CB, Candelária PA, Capelhuchnik P. Preparo do intestino para colonoscopia com Lactulona a 8%: modo da Santa Casa de São Paulo. *Rev. Bras. Coloproctol*. 2008; 28(1): 084-088.
17. Nunes BLBBP, Belo, SGL, Pessoa, MH, Lins Neto, et al. Avaliação do preparo intestinal para colonoscopia comparando o uso do manitol e do polietilenoglicol – estudo prospectivo. *Rev Bras. Coloproctol*. 2008; 28(3).
18. Brambilla E, Dal Ponte, MA, Manzini M, Fellini RT, Buffon VR, et al. Preparo de cólon para colonoscopia com Polietilenoglicol versus Sulvato de magnésio em pacientes acima de 70 anos de idade. *Rev Bras. de Coloproctol*. 2008; 28(2): 204-209.
19. Britto MAPB, Fillmann LS, Seabra MK, Fillmann HS, Fillmann EEP, Parizotto JFB. Estudo comparativo entre Manitol e Polietilenoglicol no preparo intestinal para colonoscopia. *Rev Bras. Coloproctol*, 2009; 29(2):226-232.
20. Nelson DB, Barkun AN, Block KP, Burdick JS, Ginsberg GG, Greenwald DA, et al. Colonoscopy preparations: may 2001. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2001; 54 (6): 829-832.
21. Vieira MC, Hhashimoto CL, Carrilho FJ. Bowel preparation for performing a colonoscopy: prospective randomized comparison study between a low-volume solution of Polyethyleneglycol and Bisacodyl versus Bysacodyl and Mannitol solution. *Archives of Gastroenterology*. 2012; 49(2): 162-168.
22. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J. Quality Indicators for Colonoscopy and the Risk of Interval Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2012; 362(19):1795 -1803.