



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

**ALEXANDRE ANEFALOS**

**REPRODUTIBILIDADE DO PROTOCOLO DE LONDRES E ANÁLISE DE NOVOS  
PARÂMETROS MANOMÉTRICOS DE ALTA RESOLUÇÃO SOB SISTEMA DE  
PERFUSÃO EM VOLUNTÁRIOS SAUDÁVEIS PARA A AVALIAÇÃO DE  
DISTÚRBIOS FUNCIONAIS ANORRETAIS**

CAMPINAS

2024

**ALEXANDRE ANEFALOS**

**REPRODUTIBILIDADE DO PROTOCOLO DE LONDRES E ANÁLISE DE NOVOS  
PARÂMETROS MANOMÉTRICOS DE ALTA RESOLUÇÃO SOB SISTEMA DE  
PERFUSÃO EM VOLUNTÁRIOS SAUDÁVEIS PARA A AVALIAÇÃO DE  
DISTÚRBIOS FUNCIONAIS ANORRETAIS**

Tese apresentada à Faculdade de  
Ciências Médicas da Universidade  
Estadual de Campinas como parte dos  
requisitos para obtenção do Título de  
Doutor em Ciências.

**ORIENTADOR:** PROF.DR. CARLOS AUGUSTO REAL MARTINEZ

**COORIENTADOR:** PROF.DR. CLAUDIO SADDY RODRIGUES COY

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO  
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO  
ALUNO ALEXANDRE ANEFALOS E ORIENTADA PELO  
PROF. DR. CARLOS AUGUSTO REAL MARTINEZ.

CAMPINAS

2024

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

An32r Anefalos, Alexandre, 1972-  
Reprodutibilidade do Protocolo de Londres e análise de novos parâmetros manométricos de alta resolução sob sistema de perfusão em voluntários saudáveis para a avaliação de distúrbios funcionais anorretais / Alexandre Anefalos. – Campinas, SP : [s.n.], 2024.

Orientador: Carlos Augusto Real Martinez.  
Coorientador: Claudio Saddy Rodrigues Coy.  
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Manometria. 2. Reto. 3. Canal anal. 4. Imageamento tridimensional. 5. Voluntários saudáveis. I. Martinez, Carlos Augusto Real, 1954-. II. Coy, Claudio Saddy Rodrigues, 1961-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

**Informações Complementares**

**Título em outro idioma:** London Protocol under water-perfused HRM in a healthy population, towards novel 3D manometric parameters in an evaluation of anorectal functional disorders

**Palavras-chave em inglês:**

Manometry

Rectum

Anal canal

Imaging, Three-dimensional

Healthy volunteers

**Área de concentração:** Fisiopatologia Cirúrgica

**Títuloção:** Doutor em Ciências

**Banca examinadora:**

Carlos Augusto Real Martinez [Orientador]

João José Fagundes

Elizete Aparecida Lomazi

Lucia Camara de Castro Oliveira

Carlos Walter Sobrado Junior

**Data de defesa:** 21-06-2024

**Programa de Pós-Graduação:** Ciências da Cirurgia

**Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)**

- ORCID do autor: <http://orcid.org/0000-0002-7274-4792>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/1300788040781533>

---

**COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO**

**ALEXANDRE ANEFALOS**

---

**ORIENTADOR: PROF.DR. CARLOS AUGUSTO REAL MARTINEZ**

**COORIENTADOR: PROF.DR. CLAUDIO SADDY RODRIGUES COY**

---

**MEMBROS TITULARES:**

- 1. PROF. DR. CARLOS AUGUSTO REAL MARTINEZ**
  - 2. PROF. DR. JOÃO JOSÉ FAGUNDES**
  - 3. PROFA. DRA. ELIZETE APARECIDA LOMAZI**
  - 4. PROFA. DRA. LUCIA CAMARA DE CASTRO OLIVEIRA**
  - 5. PROF. DR. CARLOS WALTER SOBRADO JUNIOR**
- 

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

**Data de Defesa: 21/06/2024**

---

## DEDICATÓRIA

*À minha família, sempre  
presente em minha vida.*

## AGRADECIMENTOS

*Ao meu pai, amante da Medicina sem nunca ter sido médico, ensinou-me a importância do estudo, da dedicação e acima de tudo, de sempre procurarmos auxiliar aos que necessitam (in memoriam).*

*À minha mãe, por estar sempre presente em todos os momentos da minha vida, incentivando-me à profunda dedicação ao estudo, acolhendo-me com muito amor em quaisquer obstáculos; repleta de pura bondade, meu exemplo de amor incondicional, resignação e retidão.*

*À minha esposa Miriam, amor da minha vida, paciente e amorosamente ao meu lado desde os tempos de faculdade, meu porto certo e seguro; exemplo de dedicação incondicional aos filhos e à família assim como a seus pacientes pediátricos.*

*Aos meus filhos Amanda e Rafael, dádiva e concessão grandiosa do Alto em minha vida, motivação sem fim a sempre prosseguir com infinita gratidão e imensurável alegria no porvir.*

*A todos voluntários envolvidos nesta pesquisa, minha profunda gratidão por tornarem possível este projeto e por entenderem o quão importante são para o progresso científico e para a busca do conhecimento embasado; promotores essenciais de avanços com base sólida em nossa amada Medicina.*

*Ao Mestre Jesus, pela maravilhosa oportunidade que me concedeste de ser médico; nosso exemplo maior e Guia na Medicina.*

*Ao Prof. Dr. Carlos Augusto Real Martínez, incansável em sua dedicação à Universidade, ao ensino e à pesquisa; minha profunda gratidão por todo o apoio fraterno, vibrações, estímulo e confiança depositada e pela oportunidade ímpar de ser meu orientador nesta tese de Doutorado.*

*Ao Prof. Dr. Claudio Saddy Rodrigues Coy, exemplo de dedicação infindável à Universidade, ao ensino e à pesquisa, minha profunda gratidão por todo o apoio e confiança depositada, pelo acolhimento humano e gentil e pela grata oportunidade de ser meu coorientador nesta tese de Doutorado.*

*Ao Prof. Dr. Juvenal Ricardo Navarro Goes, pelo seu entusiasmo, dedicação e contribuição incomensurável à fisiologia anorretal na Universidade (in memoriam).*

*A todos docentes da banca de qualificação e de defesa, minha gratidão pela bondosa disposição e honrosas contribuições.*

*À Universidade Estadual de Campinas que me acolheu de forma fraternal em seu Programa de Pós-Graduação, bem como a todos os professores envolvidos, com notado comprometimento em ensinar.*

## RESUMO

**Introdução:** O Protocolo de Londres (PL) e sua classificação, aliados à evolução tecnológica da manometria de alta resolução (MAR), têm atualizado e aprimorado o arsenal diagnóstico na avaliação dos distúrbios anorretais. **Objetivos:** Avaliar a reprodutibilidade do PL sob MAR de perfusão, fornecer um banco de dados de normalidade em alta resolução, realizar a análise comparativa destes achados com artigos de MAR com sistema de perfusão e propor novos parâmetros manométricos baseados em estudos com imagem em 3 dimensões (3D). **Métodos:** 50 voluntários saudáveis (25 homens) foram submetidos a MAR de perfusão de 36 canais baseando-se no PL e analisando-se os seguintes parâmetros: repouso (*rest*), contração voluntária rápida (*short squeeze*) e sustentada (*long squeeze*), simulação de tosse (*cough*), simulação do esforço evacuatório (*push*), sensibilidade retal (*rectal sensory test*) e reflexo inibitório retoanal - RIRA (*rectoanal inhibitory reflex*). Os parâmetros manométricos 3D propostos basearam-se na análise do volume pressórico (VP) em  $10^4 \text{mmHg}^2 \cdot \text{cm}$  nas etapas de repouso, contração voluntária (rápida e sustentada) e tosse. Avaliou-se também no parâmetro 3D o percentual (%) de assimetria à maior e à menor pressão no canal anal funcional (CAF) nas etapas de repouso, de contração rápida e de tosse. Os parâmetros complementares (PC) foram analisados no período de repouso (pressão média e comprimento do CAF), de contração rápida (pressão absoluta média e máxima), de contração sustentada (taxa de fadiga, índice de taxa de fadiga e capacidade de sustentação), de tosse (gradiente de pressão anorretal), de esforço evacuatório (gradiente de pressão retoanal e % de relaxamento do canal anal) e do RIRA (% de relaxamento do canal anal). **Resultados:** Não houve diferença estatística entre os gêneros analisando-se o repouso (PL, PC e 3D), a contração rápida (% de assimetria à maior pressão), a contração sustentada (PC), a simulação da tosse (gradiente pressórico anorretal e o % de assimetria à maior e menor pressão), o esforço evacuatório (gradiente pressórico retoanal) e a sensibilidade retal. Registraram-se níveis pressóricos mais elevados em homens nas seguintes análises: contração rápida (pressão absoluta média e máxima, pressão incremental máxima, VP e % de assimetria à menor pressão), contração sustentada (VP), tosse (pressão máxima do canal anal, do reto e VP do canal anal) e esforço evacuatório (pressão máxima do canal anal e reto). O relaxamento do canal anal no esforço evacuatório foi

maior nas mulheres. **Conclusão:** A reprodutibilidade e factibilidade do PL sob MAR de perfusão em congruência à ampliação dos estudos manométricos comparativos podem trazer similaridade com a consequente expansão do conjunto de dados. Estudos adicionais em voluntários saudáveis sob PL podem validar os parâmetros 3D como ferramenta diagnóstica útil nas disfunções anorretais, bem como no refinamento à indicação do biofeedback em incontinentes.

Palavras-chave: Manometria; Reto; Canal anal; Imageamento tridimensional; Voluntários saudáveis.

## ABSTRACT

**Background/Aim** London Protocol (LP) and Classification allied to high-resolution manometry (HRM) technological evolution has updated and enhanced the diagnostic armamentarium in anorectal disorders. This study aims to evaluate LP reproducibility under water-perfused HRM, provide normal data and new parameters based on 3D and healthy comparison studies under perfusional HRM. **Methods** 50 healthy (25 F) underwent water-perfused 36 channel HRM based on LP at resting, squeeze, cough, push, and rectal sensory. Additional 3D manometric parameters were: pressure-volume (PV)  $10^4\text{mmHg}^2\cdot\text{cm}$  (resting, short and long squeeze, cough); highest and lowest pressure asymmetry (resting, short squeeze, and cough). Complementary parameters (CP) were: resting (mean pressure, functional anal canal length); short squeeze (mean and maximum absolute squeeze pressure), endurance (fatigue rate, fatigue rate index, capacity to sustain); cough (anorectal gradient pressure); push (rectum-anal gradient pressure, anal canal relaxation percent); recto-anal inhibitory reflex (anal canal relaxation percent). **Results:** No difference to genders: resting (LP, CP, and 3D); short squeeze (highest pressure asymmetry); endurance (CP); cough (CP, highest and lowest pressure asymmetry); push (gradient pressure); rectal sensory. Higher pressure in men: short squeeze (maximum incremental, absolute, and mean pressure, PV, lowest pressure asymmetry); long squeeze (PV); cough (anal canal and rectum maximum pressure, anal canal PV); push (anal canal and rectum maximum pressure). Anal canal relaxation was higher in women (push). **Conclusions:** LP reproducibility is feasible under water-perfused HRM, and comparative studies could bring similarity to dataset expansion. Novel 3D parameters need further studies

with healthy and larger data to be validated and for disease comparisons, as well as to contribute to the refinement of biofeedback recommendation in incontinent patients.

**Keywords:** High-resolution manometry (HRM); 3D high-resolution manometry; Anorectum; Water-perfused, Healthy volunteers.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Interconexão neural na mecânica evacuatória.....	19
Figura 2. Representação anatômica anorretal.....	20
Figura 3. Representação da MAR em repouso e contração voluntária .....	22
Figura 4. Equipamento de MAR com 36 canais .....	26
Figura 5. Bomba interna de perfusão do equipamento .....	27
Figura 6. Transdutor de pressão e capilar de perfusão.....	27
Figura 7: Estrutura da sonda de MAR com 36 canais .....	28
Figura 8: Imagem da sonda de MAR com 36 sensores .....	29
Figura 9: Sala de exames .....	29
Figura 10: Protocolo de Londres (etapas) .....	30
Figura 11. Exemplo de VP em repouso e respectiva assimetria do canal anal superior. ....	34
Figura 12. Exemplo de VP em repouso e respectiva assimetria do canal anal inferior. ....	35

## LISTA DE FIGURAS SUPLEMENTARES (FS)

Figura FS 1. Exemplo de VP em repouso ( <i>rest</i> ).....	60
Figura FS 2. Exemplo de VP em contração voluntária rápida ( <i>short squeeze</i> ) .....	61
Figura FS 3. Exemplo de VP em contração sustentada ( <i>long squeeze</i> ) 1/3 (a), 2/3 (b), 3/3 (c).....	62
Figura FS 4. Exemplo de VP do canal anal na análise da tosse ( <i>cough</i> ) .....	63

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Repouso ( <i>rest</i> ) - comparação de achados manométricos em voluntários (25 mulheres x 25 homens).....	38
Tabela 2. Contração voluntária ( <i>short e long squeeze</i> ) - comparação de achados manométricos de voluntários (25 mulheres x 25 homens) .....	39
Tabela 3. Simulação da tosse ( <i>cough</i> ) - comparação de achados manométricos de voluntários (25 mulheres x 25 homens).....	41
Tabela 4. Simulação do esforço evacuatório ( <i>push</i> ) - comparação de achados manométricos de voluntários (25 mulheres x 25 homens).....	40
Tabela 5. Sensibilidade retal ( <i>rectal sensory test</i> ) e reflexo inibitório retoanal ( <i>rectoanal inhibitory reflex</i> ) - comparação de achados manométricos de voluntários (25 mulheres x 25 homens).....	42
Tabela 6. Comparação com estudos de MAR com sistema de perfusão .....	49

## LISTA DE TABELAS SUPLEMENTARES (TS)

Tabela TS1. Repouso ( <i>rest</i> ) - achados manométricos em 25 mulheres voluntárias .....	64
Tabela TS2. Repouso ( <i>rest</i> ) - achados manométricos em 25 homens voluntários .....	65
Tabela TS3. Contração voluntária ( <i>squeeze</i> ) - achados manométricos em 25 mulheres voluntárias .....	66
Tabela TS4. Contração voluntária ( <i>squeeze</i> ) - achados manométricos em 25 homens voluntários .....	68

Tabela TS5. Simulação da tosse ( <i>cough</i> ) - achados manométricos em 25 mulheres voluntárias .....	70
Tabela TS6. Simulação da tosse ( <i>cough</i> ) - achados manométricos em 25 homens voluntários .....	71
Tabela TS7. Simulação do esforço evacuatório ( <i>push</i> ) - achados manométricos em 25 mulheres voluntárias .....	72
Tabela TS8. Simulação do esforço evacuatório ( <i>push</i> ) - achados manométricos em 25 homens voluntários .....	73
Tabela TS9. Avaliação do reflexo inibitório retoanal ( <i>rectoanal inhibitory reflex</i> ) - achados manométricos em 25 mulheres e 25 homens voluntários .....	74
Tabela TS10. Avaliação da sensibilidade retal ( <i>rectal sensory test</i> ) - achados manométricos em 25 mulheres e 25 homens voluntários .....	75

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>2D</b>	2 Dimensões
<b>3D</b>	3 Dimensões
<b>CAF</b>	Canal anal funcional
<b>CEP</b>	Comitê de Ética e Pesquisa
<b>CS</b>	Capacidade de sustentação
<b>DII</b>	Doença Inflamatória Intestinal
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>EIA</b>	Esfíncter interno do ânus
<b>EEA</b>	Esfíncter externo do ânus
<b>FS</b>	Figuras Suplementares
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>IIQ</b>	Intervalo interquartil
<b>IMC</b>	Índice de massa corpórea
<b>ITF</b>	Índice de taxa de fadiga
<b>MAR</b>	Manometria de alta resolução
<b>Max</b>	Máximo
<b>Md</b>	Mediana
<b>Me</b>	Média
<b>Min</b>	Mínimo
<b>n</b>	Número de voluntários
<b>PC</b>	Parâmetro(s) complementar(es)
<b>PL</b>	Protocolo de Londres
<b>PVC</b>	Policloreto de vinil
<b>RIRA</b>	Reflexo inibitório retoanal
<b>s</b>	Segundos
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>SNE</b>	Sistema nervoso entérico
<b>TCLE</b>	Termo de consentimento livre e esclarecido

<b>TF</b>	Taxa de fadiga
<b>TS</b>	Tabelas Suplementares
<b>VP</b>	Volume pressórico (de pressão)

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	19
1.1 Objetivos.....	24
<b>2. MÉTODOS</b> .....	25
2.1 População .....	25
2.1.1 Critérios de inclusão .....	25
2.1.2 Critérios de exclusão .....	25
2.2 Equipamento e sondas .....	26
2.3 Protocolo de estudo .....	29
2.3.1 Parâmetros complementares de contração voluntária sustentada ( <i>endurance</i> ) .....	32
2.3.2 Parâmetros manométricos em 3D .....	33
2.4 Estatística.....	36
2.5 Ética.....	36
2.6 Delineamento da pesquisa.....	37
<b>3. RESULTADOS</b> .....	38
<b>4. DISCUSSÃO</b> .....	44
4.1. Parâmetros manométricos 3D .....	44
4.2. Comparação de estudos com voluntários sob sistema de perfusão de alta resolução .....	47
4.3. Limitações .....	53
4.4 Implicações clínicas dos achados.....	53
<b>5. CONCLUSÃO</b> .....	54
REFERÊNCIAS.....	55
APÊNDICE A - Figuras Suplementares (FS).....	60

APÊNDICE B - Tabelas Suplementares (TS) .....	64
ANEXO A - Parecer Consubstanciado do CEP .....	76
ANEXO B – Aceite de publicação na BMC Gastroenterology .....	89
ANEXO C – Artigo publicado na BMC Gastroenterology .....	90

## 1. INTRODUÇÃO

A mecânica evacuatória envolve mecanismo fisiológico altamente regulado que requer função coordenada do cólon, reto e ânus sob controle neural voluntário e involuntário<sup>1</sup>.

A complexa neurogênese do sistema digestório, sobretudo no trato gastrointestinal inferior, tem papel fundamental nesta interconexão neural. No sistema nervoso entérico (SNE) destacam-se subtipos neuronais distintos em funcionalidade e características estruturais com uma gama de neurotransmissores primários e secundários, à semelhança do sistema nervoso central (SNC). A interação do SNE às células da glia e às células intersticiais de Cajal contribuem em importância na modulação e regulação da motilidade intestinal<sup>2</sup>.

Na ampola retal e anoderma, a interação entre a percepção sensitiva e discriminatória do conteúdo fecal (sólido, líquido ou gasoso) estabelece-se por terminações nervosas e mecanorreceptores. A transmissão desta informação ao centro cortical superior, na área 4 de Brodmann, é efetuada pelos nervos esplâncnicos e o plexo hipogástrico inferior através do sistema nervoso parassimpático e suas raízes sacrais de S2 a S4<sup>1,3</sup>.

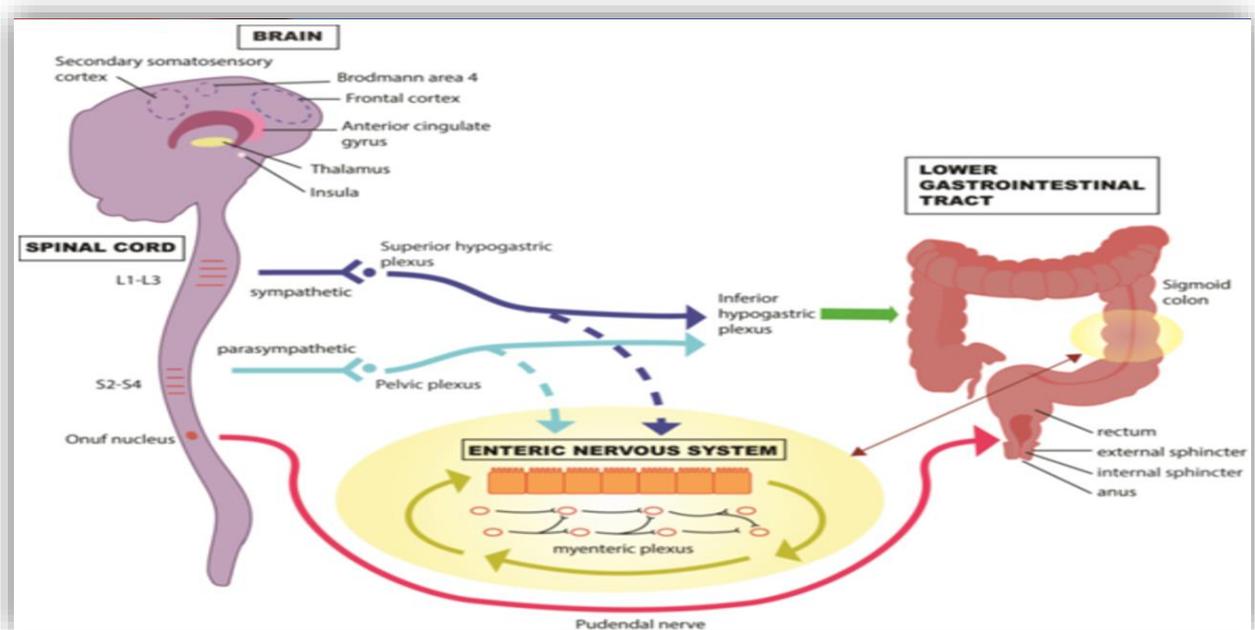
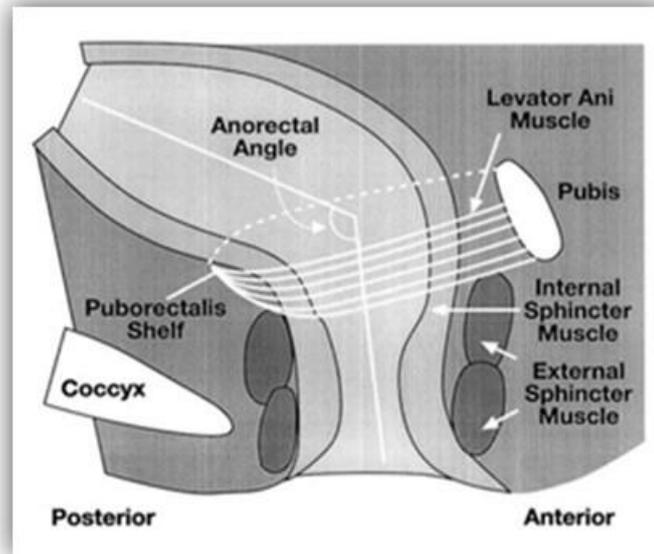


Figura 1. Interconexão neural na mecânica evacuatória<sup>3</sup>

A falha desta unidade coordenada na mecânica evacuatória pode ocorrer por comprometimento isolado ou em associação a relevantes componentes anatômicos e funcionais do assoalho pélvico<sup>4</sup>.



**Figura 2. Representação anatômica anorretal<sup>4</sup>**

Desta forma, destacam-se dentre inúmeros aspectos desta complexidade multifatorial, a lesão ou déficit funcional esfíncteriano interno e externo do ânus (EIA e EEA), assim como do músculo puborretal, a hipertonia e a hipercontratibilidade esfíncteriana, as neuropatias (nervo pudendo, lesões raquimedulares, diabetes mellitus, esclerose múltipla, entre outras) e respectivos déficits sensoriais do reto e do canal anal. Conseqüentemente, ressaltam-se sintomatologias diversas, manifestadas através de distúrbios funcionais e neuromusculares (incontinência fecal, defecação dissinérgica, síndrome do elevador do ânus), assim como por desordens estruturais (fissura e prolapso anal, doença hemorroidária, síndrome da úlcera retal solitária), com relevante impacto na qualidade de vida<sup>5,6</sup>. Corrobora-se, a alta prevalência de sintomas de incontinência fecal (7-15%)<sup>7</sup> e de constipação intestinal (12-19%)<sup>8</sup>.

No arsenal diagnóstico, a manometria anorretal constitui a ferramenta mais utilizada para a avaliação do assoalho pélvico e para a investigação de anormalidades da função anorretal e da coordenação retoanal, contribuindo na identificação e distinção dos elos que envolvem o complexo mecanismo de regulação da defecação

e da continência fecal. A avaliação manométrica sensório-motora constitui relevante auxílio no entendimento da fisiopatologia das disfunções anorretais. Permite analisar o componente involuntário pressórico do canal anal durante o repouso, constituído em até 85% pelo EIA, a função voluntária contrátil do EEA e sua resposta reflexa à manobra de tosse ou Valsalva, a coordenação e avaliação pressórica retoanal no teste de defecação simulada, a coordenação reflexa retoanal do EIA à distensão retal, a sensibilidade retal e sua complacência<sup>5,9</sup>. Aliada à sua contribuição diagnóstica, o estudo manométrico permite uma abordagem terapêutica individualizada, podendo ser útil no planejamento cirúrgico pré-operatório do câncer colorretal e da doença inflamatória intestinal (DII), assim como na programação de pacientes com indicação a fistulotomia, esfínterectomia lateral e retopexia. Adicionalmente, permite identificar subgrupos e fenótipos de pacientes com constipação dissinérgica e incontinência fecal elegíveis a protocolos de biofeedback, com probabilidade expressiva de melhora de suas sintomatologias, bem como dos escores de qualidade de vida<sup>10</sup>.

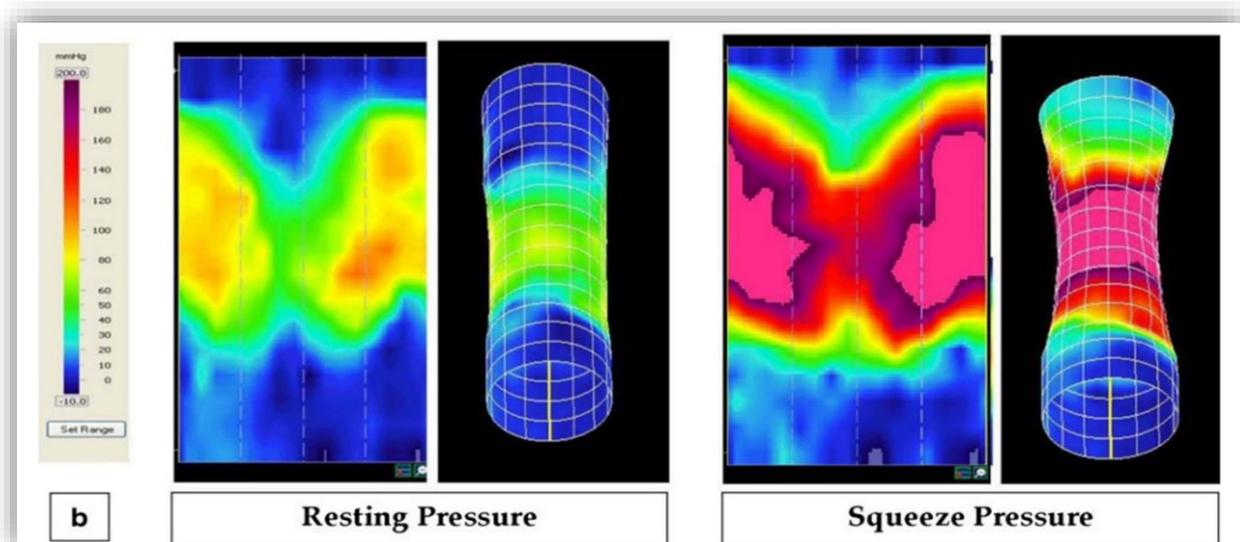
Avaliando-se a utilização diagnóstica da manometria anorretal convencional (tradicional), deparamo-nos com algumas possíveis limitações. Os cateteres utilizados apresentam limitado número de sensores, 4 a 8 em média, com espaçamentos diversos entre estes, em configurações distintas, circunferenciais ou espiraladas, podendo assim não abranger integralmente o CAF. Paralelamente, a representação dos dados pressóricos coletados, esparsos e expressos em traçados lineares correspondentes às distâncias da borda anal, podem constituir em viés adicional à interpretação. Por fim, baseando-se em avaliações setorizadas e não integradas do componente anorretal, com tracionamentos da sonda centímetro a centímetro (*pull-through*), reintroduções sequenciais para análises complementares, amplificam-se possíveis vieses na captação dos dados, em exames de duração notoriamente mais prolongada<sup>9,11</sup>.

Desta forma, diante do exposto acima, têm-se denotado algumas limitações e questionamentos à avaliação manométrica convencional quanto à sua acurácia, em especial, na avaliação de incontinentes. Corrobora-se, a possível sobreposição dos achados entre voluntários saudáveis e doentes, aliada à pequena evidência de robustez destes dados como indicadores de severidade de doença e como preditores de resposta terapêutica<sup>9</sup>. Acresce-se, a transcrição manométrica em linhas com frágil

interação anatômica espacial anorretal e a avaliação pressórica em 2 dimensões (2D) e restrita apenas ao eixo circunferencial<sup>9,10,12</sup>.

A ampla evolução tecnológica em equipamentos e softwares tem propiciado um avanço sem precedentes na motilidade digestiva com o advento da manometria de alta resolução (MAR). Nos idos de 2000, baseando-se na reconfiguração das sondas com aumento significativo do número e densidade de sensores, permitiu-se o registro da atividade pressórica intraluminal e a análise simultânea de todo o esôfago, com cateter em posição fixa, minimizando as perdas de dados pressóricos e reproduzindo as amplas informações captadas em novas imagens, topográficas e colorimétricas, com contorno isobárico (*Clouse plots*)<sup>13,14</sup>.

A partir de 2007 tais atualizações foram também incorporadas aos estudos de manometria anorretal, buscando-se a avaliação integral espaço-temporal do canal anal e reto aliando-se à densa captação de dados similares os benefícios intuitivos da análise em alta resolução. O maior conforto aos pacientes, em contraste ao sistema de *pull-through*, o tempo abreviado dos exames, a redução significativa de artefatos de movimento e vieses de aquisição e interpretação vêm proporcionando maior potencial de reprodutibilidade entre os examinadores e avanços diagnósticos<sup>11,12</sup>.



**Figura 3.** Representação da manometria de alta definição em repouso e contração voluntária (2D a esquerda e 3D a direita)<sup>12</sup>.

À semelhança da busca de uniformização para os achados manométricos nos estudos esofágicos com a Classificação de Chicago a partir de 2009<sup>13</sup>, o Protocolo de Londres (PL), em sua primeira versão em 2014 e atualizada em 2020, surgiu como um marco para a homogeneização e busca de padronização técnica da manometria anorretal. Por conseguinte, objetivando maior acurácia diagnóstica das disfunções anorretais se propôs, analogamente, uma classificação manométrica nova, baseada em uma divisão hierárquica de achados maiores e menores<sup>15,16</sup>. Desta forma, e em congruência aos objetivos do PL, a MAR embasada em uma visão simultânea e dinâmica da fisiologia anorretal, combinando à alta densidade de sensores às representações topográficas em cores tridimensionais e intuitivas, tem constituído uma ferramenta diagnóstica avançada irrefutável<sup>11,17</sup>.

Inúmeros estudos têm buscado determinar valores de normalidade em MAR anorretal almejando demonstrar achados manométricos equivalentes, porém, imersos em uma gama de variáveis. Evidenciam-se assim, sistemas distintos de transdutores de pressão, perfundidos por água ou de estado sólido, em estudo convencional, em alta resolução ou em alta definição, combinados a diferentes sondas com números distintos de sensores e em distribuição diversa, circunferencial ou em espiral<sup>11,18</sup>. Conjuntamente, interpõem-se voluntários estudados provenientes de países com características populacionais distintas, como a maior prevalência de obesidade ou de parto vaginal e cujos achados também podem ser influenciados por procedimentos técnicos não padronizados<sup>18,19</sup>.

Diante do exposto, a busca por um banco de dados em nosso país com valores de normalidade em MAR baseada no mais recente PL constitui demanda pungente. Paralelamente, a comparação dos achados obtidos com dados da literatura internacional em voluntários saudáveis utilizando MAR de perfusão pode trazer similaridades ou ressaltar diferenças regionais manométricas. De forma congruente, o aprofundamento de outros parâmetros manométricos prévios à Classificação de Londres, bem como a busca por novos parâmetros, e analisados em imagem 3D, podem constituir em ferramenta diagnóstica contributiva e de maior acurácia na avaliação das disfunções anorretais.

## 1.1 Objetivos

1. Avaliar 50 voluntários saudáveis sob MAR de perfusão segundo o Protocolo de Londres para obtenção de valores de normalidade em alta resolução;
2. Comparar os achados da presente pesquisa com as demais publicações baseadas em sistemas perfusionais de alta resolução;
3. Aprofundar a avaliação de parâmetros manométricos prévios à normatização do PL;
4. Propor parâmetros em 3D.

## 2. MÉTODOS

O presente estudo foi realizado através da análise manométrica de 50 voluntários saudáveis encaminhados ao Centro de Fisiologia Digestiva de Piracicaba (São Paulo, Brasil) de fevereiro a dezembro de 2022.

### 2.1 População

Foram estudados 50 voluntários saudáveis com os respectivos dados de idade e índice de massa corporal (IMC) abaixo:

- i. 25 homens, com média de idade:  $41,27 \pm 8,48$  anos (faixa etária: 22-60) e IMC:  $26,33 \pm 3,58$  (22,75-29,91);
- ii. 25 mulheres, com média de idade:  $45,4 \pm 18,38$  anos (faixa etária: 18-60) e IMC:  $27,04 \pm 4,72$  (22,32-31,76). Em relação ao antecedente obstétrico: 41,18% de primíparas e 58,8% de multíparas, sendo 88,0% de parto cesariana e 12,0% parto vaginal, sem utilização de fórceps ou episiotomia ampla.

#### 2.1.1 Critérios de inclusão

- i. Adultos com idade igual ou superior a 18 anos;
- ii. Ambos os gêneros;
- iii. Evacuação tipo 4 pela escala de *Bristol*<sup>20</sup>, com frequência diária e sem uso de laxativos.

#### 2.1.2 Critérios de exclusão

- i. Diagnóstico de distúrbios funcionais anorretais de acordo com os critérios de Roma IV<sup>21</sup>;
- ii. Cirurgia anorretal prévia;

- iii. Doença anorretal atual ou pregressa (DII, hemorroidas, fissuras, fístulas ou neoplasias);
- iv. História de trauma pélvico ou obstétrico;
- v. Radioterapia prévia.

## 2.2 Equipamento e sondas

Todos os voluntários foram submetidos à MAR de perfusão com 36 canais (Multiplex Alacer Biomédica, São Paulo, Brasil). A bomba interna do equipamento, instalada no módulo de 24 canais, mantém a vazão constante de 0,3 ml por minuto (min) de água estéril (destilada) pela sonda de alta resolução interligando ambos os módulos (24 e 12 canais), utilizando transdutores piezoelétricos como interface para a transcrição das informações advindas da captação pressórica intraluminal (figuras 4, 5 e 6). A representação topográfica e colorimétrica dos dados manométricos, os vetores e imagens em 3D e seus respectivos volumes de pressão (VP) foram adquiridos através do software comercial dedicado (Alacer Biomédica São Paulo, Brasil).

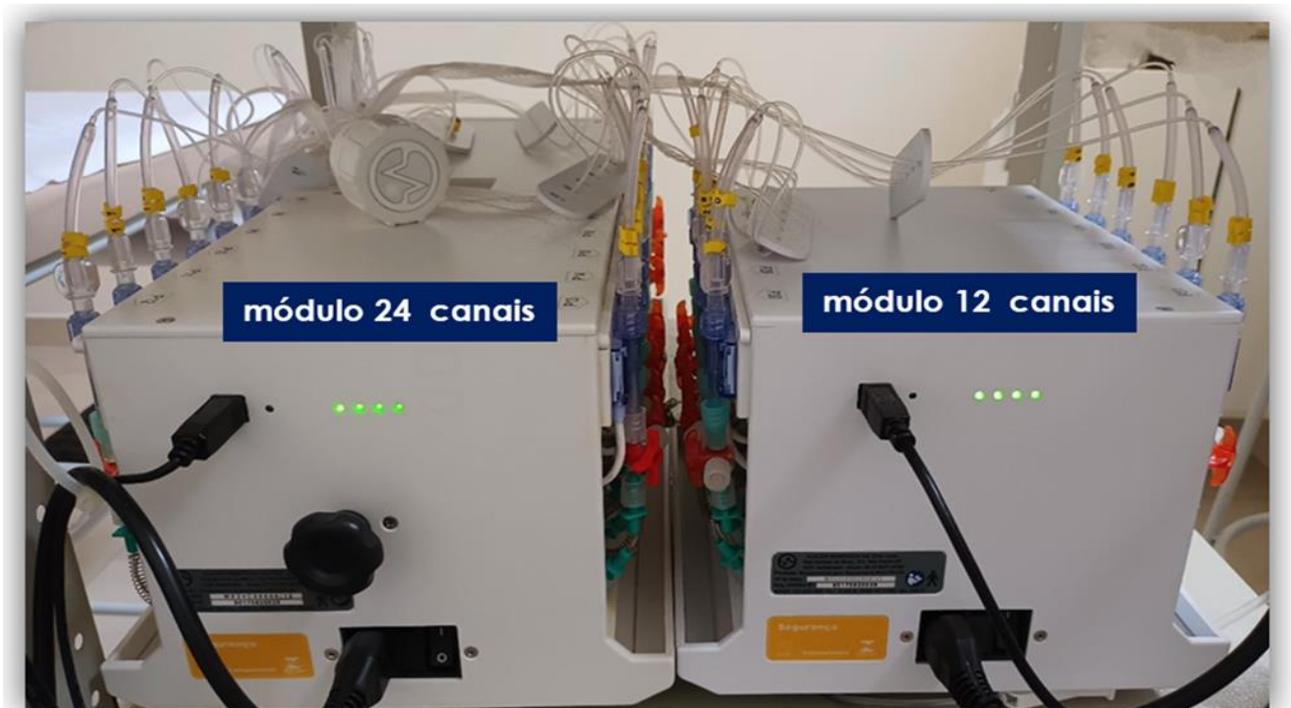


Figura 4. Equipamento de MAR com 36 canais

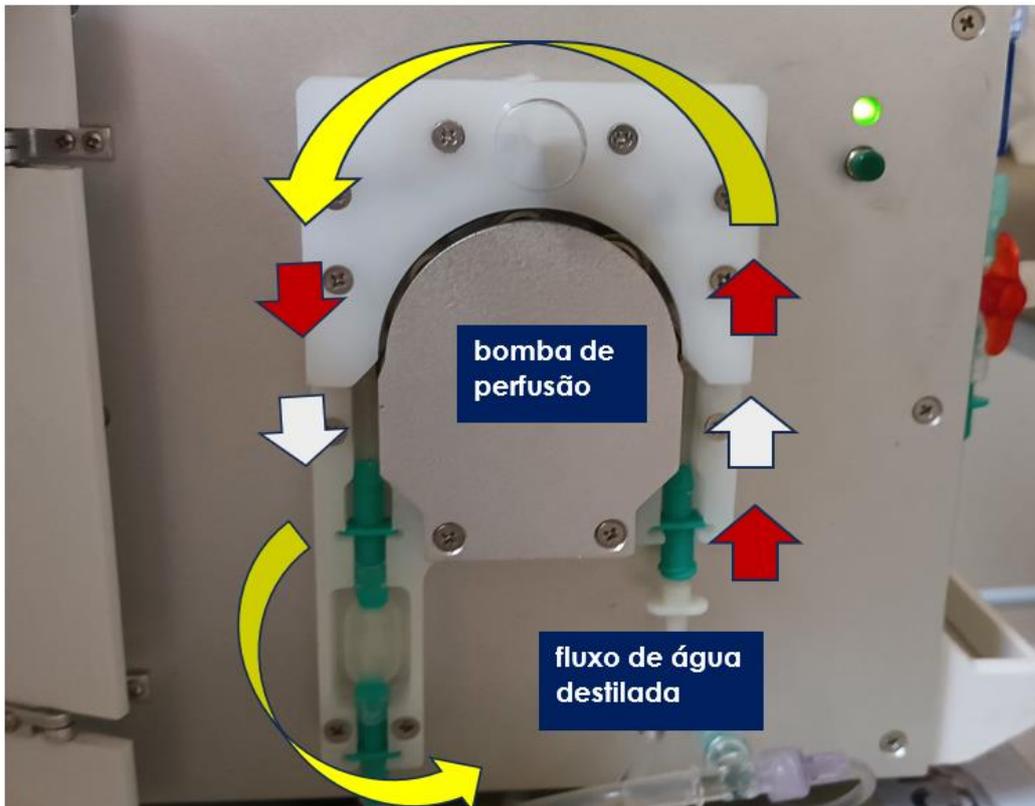


Figura 5. Bomba interna de perfusão do equipamento

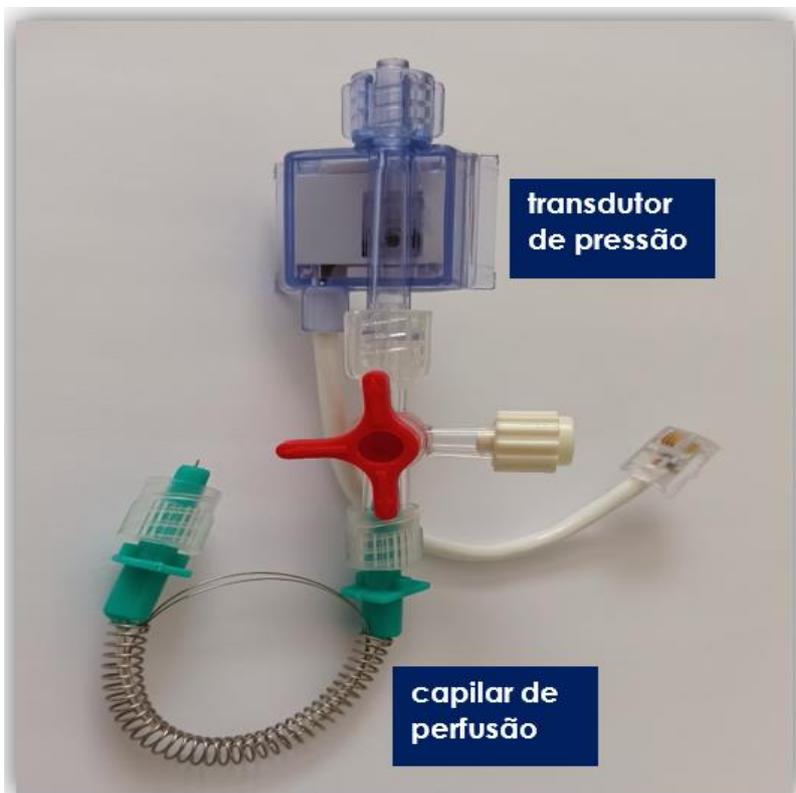


Figura 6. Transdutor de pressão e capilar de perfusão

A sonda utilizada de policloreto de vinil (PVC) possui diâmetro externo de 4,7 mm e 36 canais de pressão dispostos circunferencialmente e abrangendo 6,0 cm de extensão axial com a seguinte distribuição:

- i. 4,0 cm proximais - 28 sensores com 7 canais espaçados radialmente a  $51,4^\circ$  (2,1 mm) e 1,0 cm axialmente;
- ii. 2,0 cm distais - 8 sensores com 4 canais espaçados radialmente a  $90^\circ$  (3,7 mm).

A 4,0 cm do grupo de canais distais foi posicionado um balão de látex de 5,0 cm, sendo este, em comunicação com o lúmen central da sonda (figuras 7 e 8). A sonda após ter sido preenchida por 3 minutos (min) com fluido, água destilada, foi calibrada juntamente ao software do equipamento, previamente a cada exame, e os sensores foram zerados no nível da borda anal, externamente, e em seguida, a 36,7 mmHg (50 cm de água) em seu limite superior.

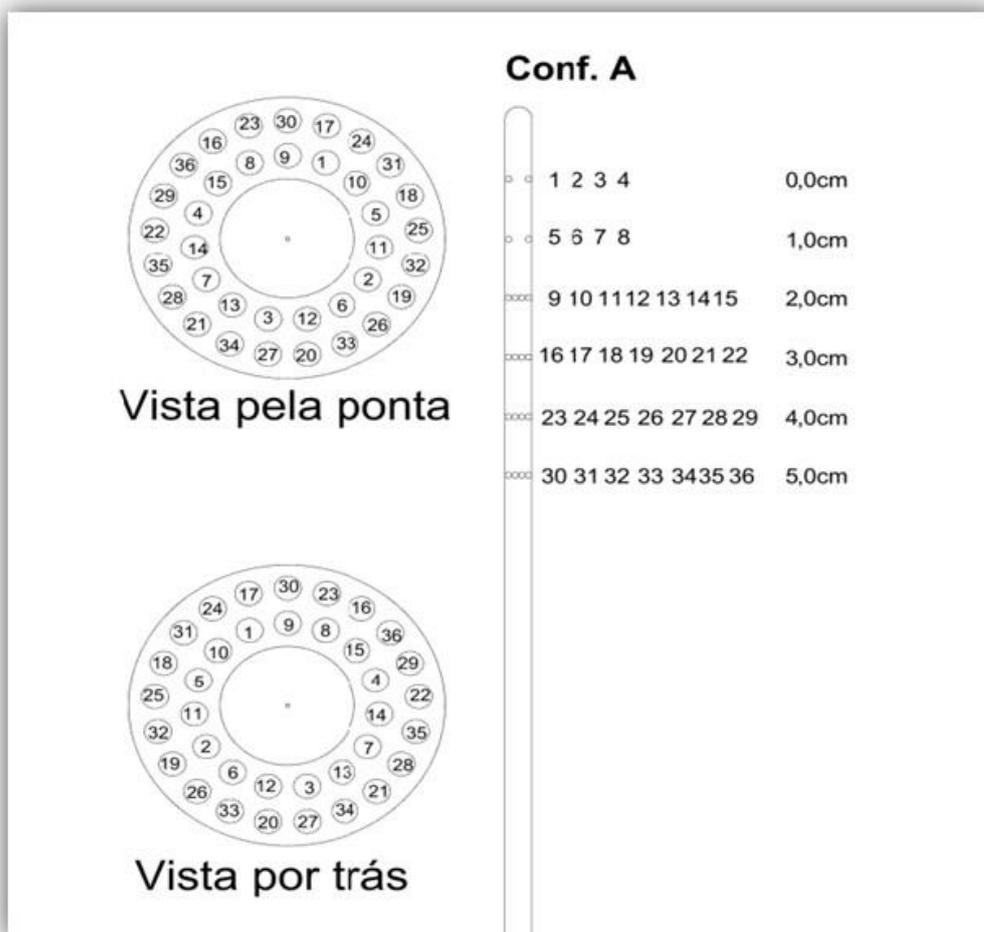


Figura 7: Estrutura da sonda de MAR com 36 canais



**Figura 8:** Imagem da sonda de MAR com 36 sensores

### 2.3 Protocolo de estudo

Todos os voluntários realizaram preparo anorretal na noite anterior com utilização de um supositório de glicerina de 4,0 g. No dia do exame foram informados sobre todos os passos que seriam realizados de acordo com o PL, permanecendo em sala silenciosa, com música instrumental ambiente e temperatura agradável (figura 9 e 10).



**Figura 9:** Sala de exames

Após todos os devidos esclarecimentos e informações, foram posicionados em decúbito lateral esquerdo com quadris e joelhos flexionados a 90°. A sonda de MAR lubrificada foi inserida suavemente no reto com a certificação após, de seu exato posicionamento em relação ao conjunto de sensores.

Após um período de estabilização de 3 min, avaliou-se cada voluntário em conformidade às etapas sequenciais do PL. Inicialmente, a avaliação de repouso por 1 min, seguida sequencialmente pela análise da contração voluntária, rápida e sustentada, pela simulação da tosse e do esforço evacuatório, encerrando-se com os testes de sensibilidade retal e RIRA, totalizando aproximadamente 12 min de exame (figura 10).

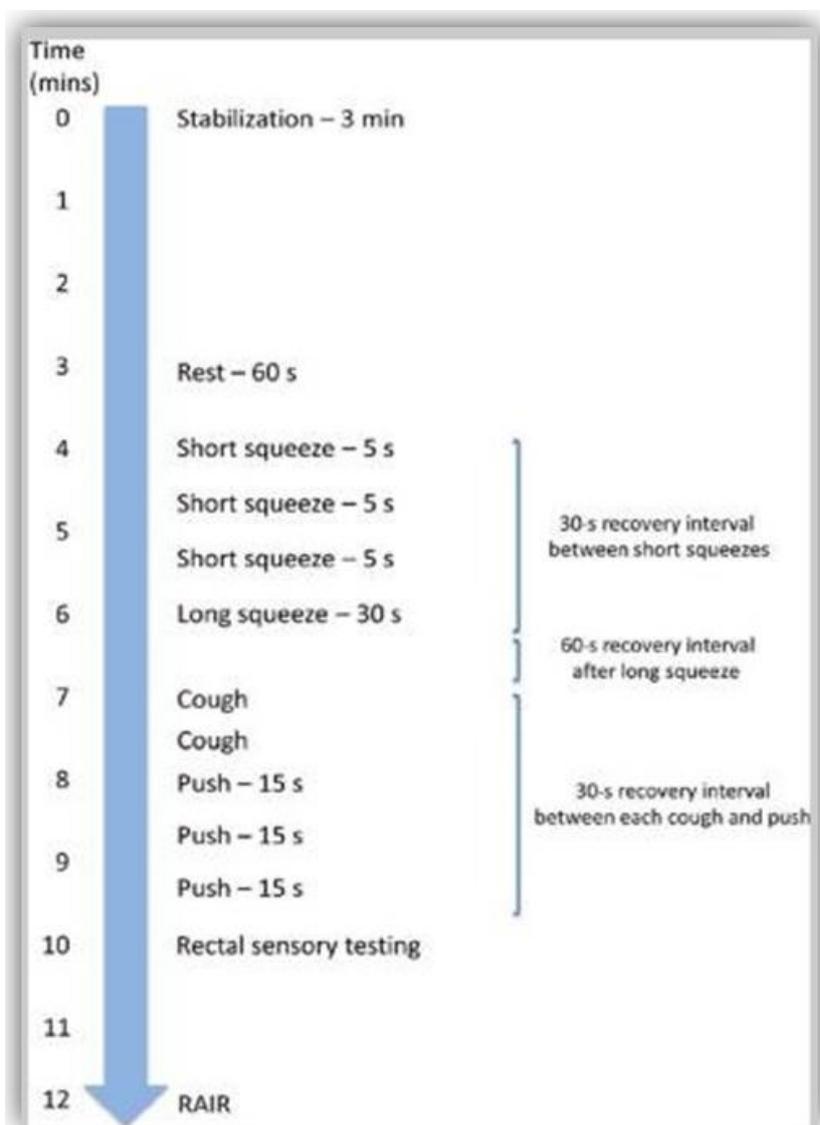


Figura 10: Protocolo de Londres (etapas)<sup>5</sup>.

A sequência e o detalhamento dos parâmetros manométricos avaliados foram:

- i. **Repouso (*rest*)** - iniciado após um período de estabilização de 3 min, sendo avaliado por 60 segundos (s).
  - **Análise do PL:** pressão máxima (mmHg);
  - **Análise de parâmetros complementares:** pressão média (mmHg) e comprimento do CAF (cm);
  - **Análise de parâmetros manométricos em 3D:** VP ( $10^4\text{mmHg}^2\cdot\text{cm}$ ) e assimetria em relação à pressão máxima e mínima do CAF (%).
  
- ii. **Contração voluntária rápida (*short squeeze*)** - 3 contrações com duração de 5 s, iniciadas após 30 s do término da etapa de repouso, e separadas por 30 s de repouso entre as referidas repetições.
  - **Análise do PL:** pressão incremental máxima (mmHg);
  - **Análise de parâmetros complementares:** pressão média e pressão máxima absoluta (mmHg);
  - **Análise de parâmetros manométricos em 3D:** VP ( $10^4\text{mmHg}^2\cdot\text{cm}$ ) e assimetria em relação à pressão máxima e mínima do CAF (%).
  
- iii. **Contração voluntária sustentada (*long squeeze, endurance*)** - esforço voluntário e mantido por 30 s, sendo realizado após 30 s de repouso do término da etapa de contração voluntária rápida (*short squeeze*).
  - **Análise de parâmetros complementares:** taxa de fadiga (mmHg), índice de taxa de fadiga (min) e capacidade de sustentação (%);
  - **Análise de parâmetros manométricos em 3D:** VP ( $10^4\text{mmHg}^2\cdot\text{cm}$ ) a cada 10 s, correspondente ao 1/3, 2/3 e 3/3 dos 30 s de *endurance*.
  
- iv. **Simulação da tosse (*cough*)** - 2 simulações, iniciadas após 60 s do término da etapa de contração voluntária sustentada (*endurance*), sendo separadas entre estas por intervalo de 30 s de repouso.
  - **Análise do PL:** pressão máxima no canal anal e pressão máxima no reto (mmHg);
  - **Análise de parâmetros complementares:** gradiente de pressão anorretal (mmHg);

- **Análise de parâmetros manométricos em 3D:** VP do canal anal ( $10^4\text{mmHg}^2.\text{cm}$ ) e assimetria em relação à pressão máxima e mínima do CAF (%).
- v. **Simulação do esforço para evacuar (*push*)** - 3 simulações, com duração de 15 s cada, sendo separadas por intervalo de 30 s de repouso entre estas e iniciadas após 30 s do término da etapa de simulação da tosse (*cough*).
- **Análise do PL:** pressão máxima no canal anal e pressão máxima no reto (mmHg);
  - **Análise de parâmetros complementares:** gradiente de pressão retoanal (mmHg) e percentual de relaxamento do canal anal (%).
- vi. **Reflexo inibitório retoanal - RIRA (*rectoanal inhibitory reflex*)** – avaliado por 30 s após a insuflação de 50 ml de ar pelo lúmen central da sonda, iniciado após 30 s do término da avaliação de simulação do esforço evacuatório (*push*).
- **Análise de parâmetro complementar:** percentual de relaxamento do canal anal (%)
- vii. **Teste sensorial retal (*rectal sensory test*)**- realizada a insuflação de ar de 1-5 ml/ s, sendo controlada manualmente.
- **Análise do PL:** volume da primeira sensação, do desejo evacuatório inicial e volume máximo tolerado (ml).

### 2.3.1 Parâmetros complementares de contração voluntária sustentada (*endurance*)

A análise da taxa de fadiga (TF) foi gerada por um modelo de regressão linear medindo-se o decréscimo de pressão (mmHg) por  $\text{min}^{22}$ .

O cálculo computadorizado do índice de taxa de fadiga (ITF) em min, segundo Marcello et al.<sup>22,23</sup>, foi derivado da fórmula abaixo:

[pressão de contração (máxima) - pressão de repouso (mmHg)] / - TF  
(mmHg/min)

O cálculo da capacidade de sustentação (CS) foi baseado em modelo de regressão linear, adaptado de Saad et al.<sup>24</sup>, e expressou a porcentagem ao longo de 30 s de análise da contração voluntária sustentada (*endurance*) para se manter um aumento na pressão anal > 50% da contração máxima. No artigo em referência considerou-se a análise do percentual de sustentação > 70% ao longo de 40 s.

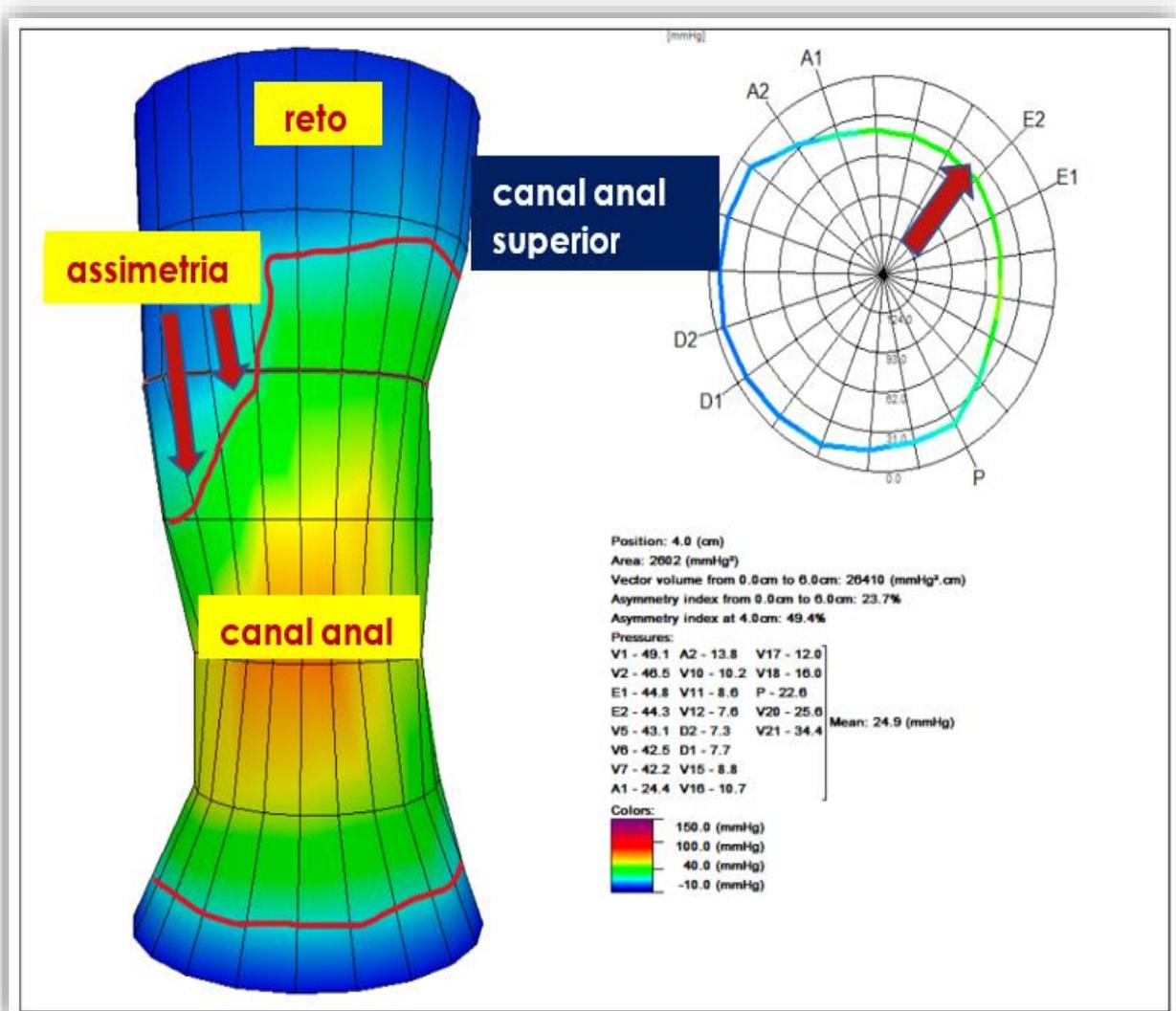
Desta forma, utilizou-se a seguinte fórmula adaptada com os dados extraídos pelo software:

$$[100 \times (\text{pressão de contração máxima de regressão} + \text{TF} \times 0,5)] / \text{pressão de contração máxima de regressão}.$$

### 2.3.2 Parâmetros manométricos em 3D

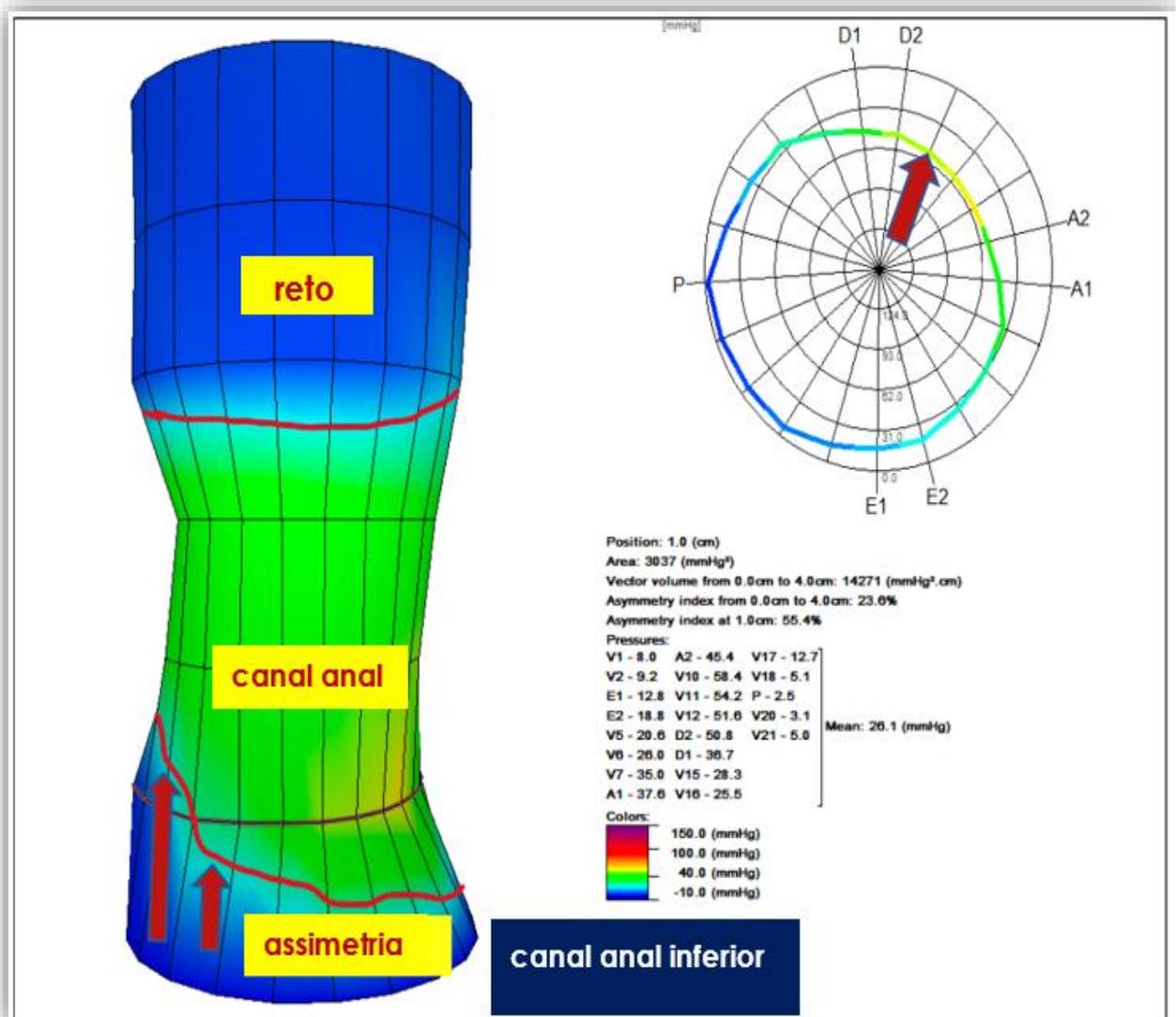
A representação do volume pressórico em imagem 3D e a respectiva imagem de vetor volume foi gerada pelo software com captação e transcrição em todos os 6 cm da densidade previamente descrita de sensores da sonda de alta resolução. As referências superior e inferior do CAF, em centímetros, foram obtidas manualmente para cada análise: repouso; contração voluntária rápida; contração sustentada no 1/3, 2/3 e 3/3; e na simulação da tosse. Com esta informação de embasamento, extraiu-se do software os valores correspondentes de VP para cada análise mencionada.

Desta forma, para a obtenção dos limites superior e inferior do CAF, utilizando-se a imagem 3D e respectivo vetorgrama, estabeleceu-se como referência a inclusão de valores > 30mmHg, auxiliados pela imagem colorimétrica e de contorno isobárico em alta resolução correspondente. Por conseguinte, para a análise da assimetria do contorno colorimétrico avaliando-se o canal anal superior, quando esta foi > 50% da área preenchida no vetorgrama correspondente, o centímetro superior foi considerado como referência do CAF, e, quando esta foi < 50%, foi selecionado o centímetro inferior correspondente (figura 11). Na análise da assimetria do contorno colorimétrico do canal anal inferior, quando esta foi > 50% do preenchimento da área no vetorgrama correspondente, foi marcado o centímetro inferior do CAF e quando esta foi < 50%, foi selecionado o centímetro superior (figura 12). Simplificamos os achados em 3D em valores de 10<sup>4</sup>mmHg<sup>2</sup>.cm para análises comparativas.



**Figura 11. Exemplo de VP em repouso e respectiva assimetria do canal anal superior.**

As setas vermelhas mostram a área de assimetria na imagem 3D a esquerda, e no respectivo vetorgrama a direita, para a avaliação da referência superior do CAF.



**Figura 12. Exemplo de VP em repouso e respectiva assimetria do canal anal inferior.**

As setas vermelhas mostram a área de assimetria na imagem 3D a esquerda, e no respectivo vetorgrama a direita, para a avaliação da referência inferior do CAF.

O VP em 3D analisado nas etapas subsequentes do PL mencionadas (repouso, contração voluntária rápida e sustentada e simulação da tosse), encontra-se, com as respectivas imagens exemplificadas, representado nas Figuras Suplementares (FS1-FS4).

## 2.4 Estatística

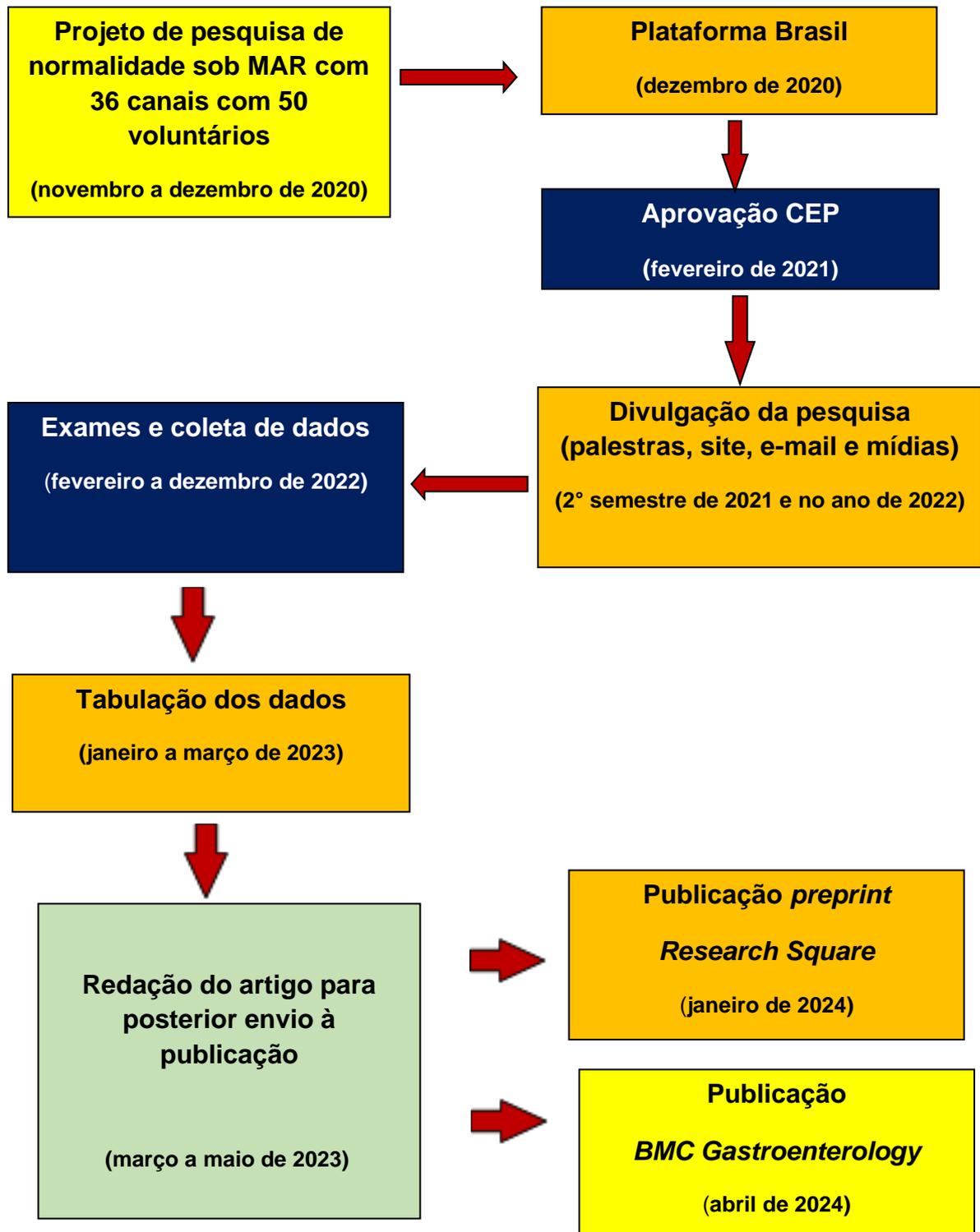
O teste de *Shapiro-Wilk* foi utilizado para identificar a distribuição normal dos dados e o teste T não pareado, para a análise da diferença entre parâmetros normalmente distribuídos. O teste U de *Mann-Whitney* embasou a análise univariada de dados não normais, representativos de nossa amostra. As variáveis foram expressas como média (Me), com respectivo desvio padrão (DP) e mediana (Md) com respectivo intervalo interquartil (IIQ). O banco de dados completo dos achados do presente estudo, correspondente a cada grupo de voluntários, homens e mulheres, incluiu também o intervalo de valores mínimo (Min) e máximo (Max), o intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e os percentis 5 e 95 ( $p_{0,05}$  e  $p_{0,95}$ ), os quais estão representados nas Tabelas Suplementares (TS). Todos os valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos. As análises estatísticas foram realizadas no software R versão 4.2.2.

Na análise comparativa com os demais estudos de normalidade sob MAR em sistema de perfusão foram utilizadas estatísticas descritivas.

## 2.5 Ética

O presente projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Unicamp, de acordo com a Declaração de Helsinque atualizada, (CAAE 40790520.8.0000.5404), sendo o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) obtido por escrito de cada voluntário previamente ao respectivo exame. Não houve conflito de interesses no presente estudo.

## 2.6 Delineamento da pesquisa



### 3. RESULTADOS

Os achados manométricos de alta resolução de 50 voluntários saudáveis foram divididos por etapas de análise de acordo com o PL, sendo expressos e comparados por gênero estando detalhados em tabelas (Tabela 1 a 5), a saber: repouso; contração voluntária, rápida e sustentada (*short e long squeeze*); simulação de tosse (*cough*) e do esforço para evacuar (*push*); avaliação da sensibilidade retal (*rectal sensory test*) e RIRA (*rectoanal inhibitory reflex*).

A análise manométrica de repouso; PL, parâmetros complementares (PC) e parâmetros 3D; não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os gêneros (Tabela 1 e TS1-TS2). Avaliando-se a média de assimetria do CAF para todos os 50 voluntários saudáveis encontramos, em relação à mais alta pressão, o valor de 26,8%  $\pm$  9,6 e em referência à mais baixa pressão, o valor de 25,1%  $\pm$  11,6.

**Tabela 1. Repouso (*rest*) - comparação de achados manométricos em voluntários (25 mulheres x 25 homens)**

Repouso ( <i>rest</i> )	Mulheres (25)		Homens (25)		P
	Me(DP)	Md(IIQ)	Me(DP)	Md(IIQ)	
<b>Protocolo de Londres</b>					
Pressão máxima (mmHg)	61,1 (16,3)	59,9 [51,9;74,0]	62,8 (14,7)	60,9 [50,7;75,3]	0,71
<b>Parâmetros complementares</b>					
Pressão média (mmHg)	38,4 (9,6)	38,9 [30,7;46,0]	42,1 (9,2)	40,0 [35,4;45,1]	0,20
CAF (cm)	3,5 (1,0)	3,6 [2,7;4,4]	3,9 (0,8)	3,9 [3,3;4,6]	0,14
<b>Parâmetros 3D</b>					
VP	2,4 (1,5)	2,0 [1,1;3,3]	2,9 (1,6)	2,6 [1,7;3,6]	0,31
Assimetria à > pressão (%)	26,3 (9,8)	23,9 [19,3;29,9]	27,3 (9,6)	26,8 [21,1;32,5]	0,72

Repouso (rest)	Mulheres (25)		Homens (25)		p
	Me(DP)	Md(IIQ)	Me(DP)	Md(IIQ)	
Assimetria à < pressão (%)	27,1 (13,0)	25,4 [19,4;32,4]	23,2 (10,0)	22,6 [17,5;28,2]	0,31

Me (média); DP (desvio padrão); Md (mediana); IIQ (intervalo interquartil)  
CAF (canal anal funcional); VP (volume pressórico) 10<sup>4</sup> mmHg<sup>2</sup>.cm

Os parâmetros manométricos examinados de contração voluntária (*squeeze*), representados nas Tabelas 2 e TS3-TS4, apresentaram pressão mais elevada nos homens nas seguintes análises: pressão incremental máxima ( $p < 0,05$ ); pressão absoluta média e absoluta máxima ( $p < 0,01$ ); e nos parâmetros 3D, sendo registrado no *short squeeze* ( $p < 0,01$ ) e no *long squeeze*, na análise de 1/3 e 2/3 ( $p < 0,01$ ) e no 3/3 ( $p < 0,05$ ). Não foi observada diferença estatística em relação ao gênero analisando-se os PC na análise do *endurance*, a saber: TF ( $p = 0,64$ ), ITF ( $p = 0,42$ ) e CS ( $p = 0,24$ ).

Em relação à assimetria do CAF à mais alta pressão na análise do *short squeeze*, não foi observada diferença entre os grupos, com média registrada de  $14,9\% \pm 5,3$  para todos os 50 voluntários. Porém, em referência à assimetria à mais baixa pressão, esta foi maior no sexo feminino, com média de  $18,8 \pm 9,2$ , sendo registrado para o sexo masculino o valor de  $12,9 \pm 4,5$  ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 2. Contração voluntária (*short e long squeeze*) - comparação de achados manométricos de voluntários (25 mulheres x 25 homens)**

Contração voluntária ( <i>squeeze</i> )	Mulheres (25)		Homens (25)		p
	Me(DP)	Md(IIQ)	Me(DP)	Md(IIQ)	
<b>Protocolo de Londres</b>					
Pressão máxima incremental (mmHg), <i>short squeeze</i>	108,7 (42,7)	102,5 [83,6;126,2]	143 (50,5)	146,3 [114,0;168,8]	<b>&lt;0,05</b>

Contração voluntária (squeeze)	Mulheres (25)		Homens (25)		p
	Me(DP)	Md(IIQ)	Me(DP)	Md(IIQ)	
<b>Parâmetros complementares</b>					
<b>Pressão média</b> (mmHg), <i>short squeeze</i>	117,0 (40,6)	107,8 [99,6;138,0]	155,1 (39,4)	157,2 [131,6;177,6]	<b>&lt;0,01</b>
<b>Pressão máxima absoluta</b> (mmHg), <i>short squeeze</i>	169,9 (44,0)	168,5 [142,8;183,5]	205,7 (45,2)	211,6 [180,0;239,6]	<b>&lt;0,01</b>
<b>Taxa de fadiga-TF</b> (mmHg) <i>long squeeze</i>	-74,9 (46,4)	-69,8 [-91,8; -47,5]	-60,5 (77,5)	-71,3 [-95,4; -13,8]	0,64
<b>Índice de taxa de fadiga-ITF</b> (min), <i>long squeeze</i>	1,6 (2,2)	0,8 [0,6;1,5]	2,0 (4,2)	1,0 [0,7;1,5]	0,42
<b>Capacidade de sustentação-CS</b> (%) <i>long squeeze</i>	71,60 (14,8)	73,4 [61,0;80,0]	79,80 (22,1)	74,2 [66,9;93,6]	0,24
<b>Parâmetros 3D</b>					
<b>VP</b> <i>short squeeze</i>	21,0 (13,1)	18,8 [13,5;23,9]	36,2 (16,4)	30,9 [26,0;49,9]	<b>&lt;0,01</b>
<b>Assimetria à &gt; pressão</b> (%), <i>short squeeze</i>	15,8 (5,6)	16,0 [10,6;18,1]	14,1 (4,9)	13,5 [10,4;17,2]	0,27
<b>Assimetria à &lt; pressão</b> (%), <i>short squeeze</i>	18,8 (9,2)	17,2 [11,4;23,3]	12,9 (4,5)	12,6 [9,7;15,1]	<b>&lt;0,05</b>
<b>VP (1/3)</b> <i>long squeeze</i>	11,8 (7,9)	9,9 [7,7;13,7]	19,0 (10,5)	15,4 [12,3;24,8]	<b>&lt;0,01</b>
<b>VP (2/3)</b> <i>long squeeze</i>	9,9 (7,2)	7,7 [4,4;13,1]	16,4 (10,5)	12,2 [9,1;24,7]	<b>&lt;0,01</b>
<b>VP (3/3)</b> <i>long squeeze</i>	8,3 (5,6)	7,19 [4,0;11,3]	15,1 (10,7)	11,0 [9,1;20,5]	<b>&lt;0,05</b>

Me (média); DP (desvio padrão); Md (mediana); IIQ (intervalo interquartil)  
VP (volume pressórico) 10<sup>4</sup> mmHg<sup>2</sup>.cm; Valores em negrito: p < 0,05

Avaliando-se os parâmetros manométricos da simulação da tosse (*cough*), encontraram-se níveis pressóricos mais elevados nos homens, nas análises de pressão máxima no canal anal (p < 0,05) e respectivo VP (p < 0,01), bem como na avaliação da pressão máxima no reto (p < 0,01). As avaliações do PC (gradiente de pressão anorretal) e parâmetro 3D (assimetria à maior e à menor pressão) não apresentaram diferença entre os gêneros (Tabelas 3 e TS5-TS6).

**Tabela 3. Simulação da tosse (*cough*) - comparação de achados manométricos de voluntários (25 mulheres x 25 homens)**

Tosse ( <i>cough</i> )	Mulheres (25)		Homens (25)		p
	Me(DP)	Md(IIQ)	Me(DP)	Md (IIQ)	
<b>Protocolo de Londres</b>					
<b>Pressão máxima canal anal</b> (mmHg)	132 (31,6)	134,6 [127,6;155,0]	150,7 (28,8)	150,2 [124,9;171,6]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Pressão máxima reto</b> (mmHg)	65,5 (23,8)	65,0 [47,0;79,3]	87,0 (27,3)	82,2 [72,5;95,5]	<b>&lt;0,01</b>
<b>Parâmetros complementares</b>					
<b>Gradiente pressórico anorretal</b> (mmHg)	67,7 (22,1)	62,6 [48,6;83,9]	63,7 (26,8)	63,1 [55,7;71,9]	0,57
<b>Parâmetros 3D</b>					
<b>VP (canal anal)</b>	11,0 (4,8)	10,6 [8,3;14,0]	15,1 (5,2)	15,3 [11,6;18,2]	<b>&lt;0,01</b>
<b>Assimetria à &gt; pressão</b> (%), canal anal	14,4 (5,9)	13,9 [10,0;16,9]	16,0 (6,7)	14,9 [10,8;20,3]	0,39
<b>Assimetria à &lt; pressão</b> (%), canal anal	14,7 (4,9)	14,9 [12,6;18,1]	12,5 (4,0)	11,7 [8,9;15,0]	0,08

Me (média); DP (desvio padrão); Md (mediana); IIQ (intervalo interquartil)  
VP (volume pressórico) 10<sup>4</sup> mmHg<sup>2</sup>.cm; Valores em negrito: p < 0,05

Na análise dos parâmetros manométricos de simulação do esforço evacuatório (*push*) evidenciaram-se níveis pressóricos mais elevados nos homens na pressão máxima no canal anal (p < 0,05) e pressão máxima no reto (p < 0,01). O relaxamento do canal anal (%) foi maior nas mulheres (p < 0,05). Nenhuma diferença entre gêneros foi observada na avaliação do PC, gradiente de pressão retoanal (Tabelas 4 e TS7-TS8).

**Tabela 4. Simulação do esforço evacuatório (*push*) - comparação de achados manométricos de voluntários (25 mulheres x 25 homens)**

Esforço evacuatório ( <i>push</i> )	Mulheres (25)		Homens (25)		p
	Me(DP)	Md(IIQ)	Me(DP)	Md (IIQ)	
<b>Protocolo de Londres</b>					
<b>Pressão máxima canal anal</b> (mmHg)	47,4 (19,0)	43,9 [35,7;53,9]	61,3 (26,5)	51,3 [46,7;71,1]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Pressão máxima reto</b> (mmHg)	27,9 (20,5)	23,9 [19,0;33,2]	42,5 (18,5)	34,9 [31,1;54,1]	<b>&lt;0,01</b>
<b>Parâmetros complementares</b>					
<b>Gradiente pressórico retoanal</b> (mmHg)	-16,1 (22,5)	-17,9 [-24,2; -1,5]	-22,9 (13,2)	-20,2 [-31,4; -13,9]	0,20
<b>Percentual de relaxamento</b> (%), canal anal	6,4 (36,0)	10,2 [-22,0;36,4]	-23,7 (54,1)	-5,7 [-48,8;10,2]	<b>&lt;0,05</b>

Me (média); DP (desvio padrão); Md (mediana); IIQ (intervalo interquartil)  
Valores em negrito: p < 0,05

A análise dos testes de sensibilidade retal (volume da primeira sensação, volume do desejo evacuatório inicial e volume máximo tolerado), bem como do RIRA (% de relaxamento do canal anal) não apresentaram diferenças comparando homens e mulheres (Tabelas 5 e TS9-TS10).

**Tabela 5. Sensibilidade retal (*rectal sensory test*) e RIRA (*rectoanal inhibitory reflex*) - comparação de achados manométricos de voluntários (25 mulheres x 25 homens)**

Sensibilidade retal ( <i>rectal sensory test</i> )	Me (DP)	Md (IIQ)	p
<b>Protocolo de Londres</b>			
<b>1ª sensação</b> (ml)			
<b>Mulheres</b>	22,9 (17,9)	16,0[10,0;32,0]	0,35
<b>Homens</b>	20,7 (20,4)	12,0[6,0;22,0]	

<b>Sensibilidade retal (rectal sensory test)</b>	<b>Me (DP)</b>	<b>Md (IIQ)</b>	<b>p</b>
<b>Desejo evacuatório (ml)</b>			
<b>Mulheres</b>	38,5 (19,7)	34,0[23,0;48,0]	0,77
<b>Homens</b>	39,2 (24,0)	34,0 [20,0;50,0]	
<b>Volume máximo tolerado (ml)</b>			
<b>Mulheres</b>	141,4 (53,1)	132,0[106,0;164,0]	0,57
<b>Homens</b>	133,4 (44,3)	125,0[100,0;140,0]	
<b>Parâmetros complementares</b>			
<b>RIRA</b>			
<b>Percentual relaxamento (%)</b>			
<b>Mulheres</b>	36,8 (15,8)	33,3 [25,7;44,9]	0,70
<b>Homens</b>	38,4 (13,9)	39,4 [29,5;45,4]	

Me (média); DP (desvio padrão); Md (mediana); IIQ (intervalo interquartil)

## 4. DISCUSSÃO

A evolução tecnológica na manometria anorretal, carregada pelo advento da alta resolução, tem permeado nos últimos anos um campo aberto no universo científico, ainda a ser desbravado, com amplos horizontes de lacunas a serem preenchidas, impulsionados pelo alavancar de novas pesquisas, porém, baseados principalmente em estudos com equipamentos e sondas de estado sólido.

Notoriamente, a padronização sugerida pelo vigente PL tem pavimentado e fundamentado a busca pela homogeneização das métricas de aquisição de dados e de interpretação. Em consonância à redução de uma gama de vieses à época da manometria convencional, tem-se alicerçado uma nova e promissora proposta de classificação de distúrbios anorretais sensório-motores<sup>15</sup>, à semelhança da relatada Classificação de Chicago para os distúrbios esofágicos<sup>25</sup>.

Os achados de nosso estudo, reproduzindo o PL, demonstram sua plena factibilidade e reprodutibilidade, bem como a possibilidade de buscar-se novas métricas para expandir o aparato diagnóstico manométrico, utilizando-se em sua potencialidade o sistema de MAR de perfusão. Acessível a um contingente maior de centros de neurogastroenterologia de inúmeros países, apresenta-se como uma alternativa viável com menores custos de aquisição e manutenção de equipamentos, comparativamente à tecnologia em estado sólido, aliada a maior durabilidade das sondas para reutilizações sob adequada desinfecção de alto nível.

### 4.1. Parâmetros manométricos 3D

O estudo do volume pressurizado integrado (VPI) em recente publicação, baseando-se em representação espaço-temporal retoanal, incluindo a referência de 3 dimensões (amplitude, distância e tempo) demonstrou efetividade e constituiu-se em um bom preditor para a defecação dissinérgica, em congruência ao tempo de expulsão do balão (TEB)<sup>26</sup>, buscando assim, similaridade métrica (mmHg.s.cm), equiparável à integral contrátil distal (DCI) na atualização da MAR esofágica<sup>27</sup>.

Corroborando tal busca, a análise do VP em 3D de nosso estudo, baseada no PL, onde avaliamos as etapas de repouso, contração voluntária, rápida e prolongada, e tosse, com achados expressos em mmHg<sup>2</sup>.cm, pode permitir uma avaliação mais ampla, compreensiva e intuitiva de toda a área do canal anal (mmHg<sup>2</sup>) em seu comprimento funcional (cm) e respectiva assimetria, em comparação à avaliação pressórica tradicional vigente em mmHg. Além disso, a representação topográfica do gradiente de pressão do canal anal em 3D tem demonstrado maior acurácia e tal relevância tem sido destacada por algumas pesquisas na pediatria em comparação à manometria em 2D, a qual é geralmente representada por uma avaliação apenas da média pressórica<sup>28</sup>.

Avaliando-se o VP 3D em indivíduos saudáveis, nosso estudo não demonstrou diferença entre os grupos na avaliação em repouso ( $p = 0,31$ ), em consonância ao registro da pressão máxima obtida segundo o PL ( $p = 0,71$ ). Em relação à análise 3D na contração rápida (*short squeeze*) e na simulação da tosse (*cough*), encontramos diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ), com valores pressóricos elevados nos homens, achado também evidenciado nos respectivos parâmetros manométricos obtidos pelo PL na avaliação da pressão incremental máxima, assim como na pressão máxima no canal anal ( $p < 0,05$ ).

Apresentamos também um novo parâmetro em 3D para a análise da contração sustentada (*long squeeze*) almejando maior refinamento diagnóstico e como potencial preditor de seleção em incontinentes à melhor resposta terapêutica ao biofeedback, assim como para um ajustado acompanhamento manométrico nestes pacientes após o protocolo instituído de sessões. Desta forma, utilizando-se o VP 3D, através de análises manuais e com o auxílio da interface do software, segmentamos a análise em 3 períodos de 10 s como já exposto. Nos achados obtidos, identificamos diferença estatisticamente significativa entre os gêneros em todos os períodos: 1/3 e 2/3 ( $p < 0,01$ ) e 3/3 ( $p < 0,05$ ). Diferentemente, porém, os achados dos PC na referida avaliação do *endurance*, TF (mmHg), ITF (min) e CS (%), não apresentaram diferenças comparativas analisando-se o grupo de homens e mulheres.

A assimetria pressórica ao longo do eixo axial e circunferencial na manometria tem sido descrita em adultos e crianças saudáveis<sup>25,29</sup>. Além disso, ressalta-se que a avaliação dos valores normais de assimetria dentro do canal anal, no estudo do repouso e contração, assim como de seus respectivos quadrantes na MAR 3D, pode

contribuir para a investigação de defeitos do esfíncter anal interno e externo. Converte-se ao exposto a dificuldade da maioria dos centros de motilidade em nosso país, inseridos ou não em uma estrutura universitária, em dispor da ultrassonografia endoanal, padrão ouro, para tal investigação, tornando-se plausível a utilização da alta resolução em 3D, fato este relatado por um número ainda pequeno de estudos demonstrando a leve concordância comparando os dois métodos<sup>5</sup>. No entanto, ainda faltam dados de normalidade da assimetria pressórica esfíncteriana (EIA e EEA) do canal anal a fim de se determinar o impacto funcional dos defeitos observados na MAR 3D, especialmente em pacientes incontinentes<sup>30</sup>.

Demonstramos em nossos achados a assimetria do CAF em repouso e na contração rápida (*short squeeze*) em indivíduos saudáveis, com base na MAR 3D e no PL, diferenciando-a em relação a região de mais alta e a de mais baixa pressão. Não encontramos diferença comparando os gêneros em relação ao ponto de mais alta pressão, porém, encontramos maior assimetria no sexo feminino avaliando o *short squeeze* para a região de mais baixa pressão ( $18,8\% \pm 9.2$ ).

Jorge et al.<sup>31</sup>, utilizando vetorgrama com manometria convencional de 8 canais, avaliou a assimetria esfíncteriana em relação ao ponto de mais alta pressão, não encontrando diferença para os sexos em grupo controle de 30 voluntários (15 homens) na análise do repouso do canal anal, semelhantemente ao nosso estudo, porém, obteve valores distintos ( $7,2\% \pm 2,3$ ) vs  $26,8\% \pm 9,6$  (nossos achados). Todavia, diferentemente de nossos achados na análise do *short squeeze*, obteve maior assimetria, com diferença estatística no sexo feminino ( $7,1\% \pm 2,5$ ). Não encontramos, na presente revisão, estudos de MAR avaliando valores normais de referência de assimetria para voluntários adultos saudáveis para comparação.

Em relação às manobras do esforço evacuatório (*push*), não exploramos parâmetros 3D como marcadores úteis possíveis para diferenciar os pacientes com dissinergia pélvica ou prever TEB como o estudado com VPI<sup>26</sup>, devido à delimitação imprecisa da extensão e interação dos componentes da ampola retal e canal anal no vetor volume, constituindo uma lacuna de nossos resultados. Nossos achados de PC, sem a utilização de insuflação no balão intra-retal, mostraram valores negativos de gradiente retoanal, sem diferenças entre gênero. Este mesmo achado ocorreu na análise do percentual de relaxamento do canal anal no grupo dos homens, cujas possíveis explicações têm sido discutidas em estudos anteriores, denotando a

incidência não desprezível de resultados falso positivos na análise da dissinergia pélvica<sup>19,32</sup>, corroborando assim a relevância pela busca de novos marcadores manométricos para a adequada subdivisão dos pacientes com quadro de constipação intestinal.

#### **4.2. Comparação de estudos com voluntários sob sistema de perfusão de alta resolução**

Realizamos a comparação dos estudos de MAR de perfusão<sup>33,34,35</sup> publicados na literatura, separando-os por gênero e pelas análises de parâmetros manométricos descritos (repouso, contração rápida, simulação de tosse e do esforço evacuatório, limiares sensoriais retais e RIRA), os quais encontram-se apresentados na Tabela 6.

A maioria das pesquisas publicadas no âmbito internacional tem se baseado na utilização da MAR de estado sólido (*solid state*)<sup>25</sup>. De maneira congruente e conjuntamente, o conceito da não intercambialidade de dados de normalidade entre diferentes equipamentos e cateteres tem sido ressaltado<sup>35</sup>. As vantagens do sistema *solid state* sobre o sistema de perfusão têm sido destacadas e apoiadas devido a maior sensibilidade do sensor à mudança rápida de pressão, relevante, em especial, no estudo da transição faringo-esofágica. Paralelamente, a possibilidade futura de avaliação manométrica da fisiologia anorretal com o paciente na posição sentada, notoriamente mais fisiológica na avaliação de seu status funcional e dinâmico, seria facilitada pela utilização de um sistema sem perfusão, o que traria analogamente, porém, a necessidade de distinção de seus valores de normalidade.

Comparando estudos com voluntários saudáveis sob sistema de perfusão de alta resolução, buscamos encontrar pontos equivalentes e semelhanças comparáveis a estudos relevantes em estado sólido, que possam contribuir para o cenário científico anorretal. Para as comparações com os artigos destacados utilizamos estatísticas descritivas consolidadas, médias e respectivos intervalos de confiança (percentis 5 e 95), medianas e intervalo interquartil, dependendo dos dados apresentados. Porém, para homogeneização interpretativa, encontramos algumas diferenças metodológicas em relação ao nosso estudo, o qual baseou-se nas normatizações e etapas do Protocolo de Londres, diferentemente dos demais, e conseqüentemente, ressaltaram-

se diferenças para a aquisição dos dados manométricos, o que pode ter influenciado nesta comparação. Acrescentando-se como fatores adicionais a serem ponderados em sua possível relevância destacam-se: a diferente densidade de sensores (10 a 36), o número de voluntários e a certificação dos mesmos no enquadramento de elegibilidade à normalidade para tal pesquisa sob critérios rígidos de inclusão e exclusão. Além disso, análises estatísticas mais avançadas não foram possíveis, pois exigiriam dados originais dos demais estudos, bem como uma base de dados equivalente à execução de métodos de comparação, incluindo testes paramétricos ou não paramétricos, portanto, apenas inferimos com esses dados uma tendência estatística à diferença entre todos os parâmetros manométricos estudados em relação a todos os artigos.

Outros estudos comparativos de alta resolução sob sistema de perfusão com voluntários saudáveis e baseados no PL poderão permitir, em especial nos países onde o sistema de estado sólido não está disponível ou mostra-se inviável economicamente, a devida reprodutibilidade do PL e expansão do conjunto de dados para análises comparativas entre grupos de normalidade, assim como nas comparações de pacientes com disfunções anorretais. Por outro lado, se constatada a distinção de determinados achados manométricos de normalidade entre grupos de pesquisa, seguindo idênticos protocolos, faz-se relevante dimensionar o possível impacto dos diferentes softwares e configurações de sondas utilizadas, bem como do perfil da população voluntária, em especial, o antecedente obstétrico e paridade, assim como a obesidade.

Tabela 6. Comparação com estudos de MAR com sistema de perfusão

Parâmetros Manométricos	Presente pesquisa (PL) (canais = 36)	Deshmukh et al. <sup>33</sup> (canais = 20)	Viebig et al. <sup>34</sup> (canais = 24)	Rasijeff et al. <sup>35</sup> (canais = 10)
	M= 25 H= 25	M= 29 H= 64	M= 30 H= 20	M= 40 H= 20
<b>Repouso (rest)</b>				
<b>Pressão máxima (mmHg)</b>				
<b>M</b>	Me(DP) Md(IIQ) p0,05; p0,95	61,1(16,3) 59,9[51,9;74,0] [31,9;77,9]	94,0[48,0;117,0]	64,0 [34,0;101,0]
<b>H</b>	Me(DP) Md(IIQ) p0,05; p0,95	62,8 (14,7) 60,9[50,7;75,3] [43,0; 86,4]	88,0[33,0;132,0]	67,0 [40,0;116,0]
<b>Pressão média (mmHg)</b>				
<b>M</b>	Me (DP) Md IIQ	38,4(9,6) 38,9[30,7;46,0]	79,8(4,0)	
<b>H</b>	Me (DP) Md (IIQ)	42,1 (9,2) 40,0[35,4;45,1]	72,20(3,0)	
<b>CAF (cm)</b>				
<b>M</b>	Me(DP) Md(IIQ)	3,5(1,0) 3,6[2,7;4,4]	1,5[1,0;3,2]	3,0(0,1)
<b>H</b>	Me (DP) Md (IIQ)	3,9 (0,8) 3,9[3,3;4,6]	2,5[1,1;3,8]	3,3(0,1)

<b>Parâmetros Manométricos</b>	<b>Presente pesquisa (PL)</b> (canais = 36)	<b>Deshmukh et al.<sup>33</sup></b> (canais = 20)	<b>Viebig et al.<sup>34</sup></b> (canais = 24)	<b>Rasijeff et al.<sup>35</sup></b> (canais = 10)
	M= 25 H= 25	M= 29 H= 64	M= 30 H= 20	M= 40 H= 20
<b>Contração (squeeze)</b>				
<b>Pressão incremental máxima (mmHg)</b>				
<b>M</b>	Me(DP) Md(IIQ) p0,05; p0,95	108,7(42,7) 102,5[83,6;126,2] [64,5;178,8]	66,0[10,0;160,0]	105,0 [27,0;188,0]
<b>H</b>	Me (DP) Md (IIQ) p0,05; p0,95	143(50,5) 146,3[114,0;168,8] [64,7;216,2]	90,0[32,0;150,0]	177,0 [36,0;305,0]
<b>Pressão absoluta máxima (mmHg)</b>				
<b>M</b>	Me(DP) Md(IIQ)	169,9 (44,0) 168,5[142,8;183,5]	147,0[83,0;259,0]	170,7(8,0)
<b>H</b>	Me (DP) Md (IIQ)	205,7(45,2) 211,6[180,0;239,6]	165,0[90,0;377,0]	229,50(17,0)
<b>Tosse (cough)</b>				
<b>Pressão incremental máxima (mmHg)</b>				
<b>M</b>	Me(DP) Md(IIQ) p0,05; p0,95			79,0 [28,0;136,0]
<b>H</b>	Me (DP) Md (IIQ) p0,05; p0,95			91,0 [29,0;152,0]

<b>Parâmetros Manométricos</b>	<b>Presente pesquisa (PL)</b> (canais = 36)	<b>Deshmukh et al.<sup>33</sup></b> (canais = 20)	<b>Viebig et al.<sup>34</sup></b> (canais = 24)	<b>Rasijeff et al.<sup>35</sup></b> (canais = 10)
	M= 25 H= 25	M= 29 H= 64	M= 30 H= 20	M= 40 H= 20
<b>Esforço evacuatório (<i>push</i>)</b>				
<b>Pressão máxima canal anal (mmHg)</b>				
<b>M</b>	Me(DP) Md(IIQ)	47,4 (19,0) 43,9[35,7;53,9]		63,0[18,0-100,0]
<b>H</b>	Me (DP) Md (IIQ)	61,3 (26,5) 51,3[46,7;71,1]		82,0[36,0-170,0]
<b>Pressão máxima reto (mmHg)</b>				
<b>M</b>	Me(DP) Md(IIQ)	27,9(20,5) 23,9[19,0;33,2]		54,0[26,0-117,0]
<b>H</b>	Me (DP) Md (IIQ)	42,5 (18,5) 34,9 [31,1;54,1]		70,0[34,0-133,0]
<b>Gradiente retoanal (mmHg)</b>				
<b>M</b>	Me(DP) Md(IIQ)	-16,1(22,5) -17,9[-24,2; -1,5]		6,0[-39,0;51,0]
<b>H</b>	Me (DP) Md (IIQ)	-22,9 (13,2) -20,2[-31,4; -13,9]		-6,0[-78,0;66,0]
<b>Relaxamento canal anal (%)</b>				
<b>M</b>	Me(DP) Md(IIQ)	6,4 (36,0) 10,2[-22,0;36,4]		42,0[-24,0;80,0]
<b>H</b>	Me (DP) Md (IIQ)	-23,7(54,1) -5,7[-48,8;10,2]		16,0[-38,0;53,0]

<b>Parâmetros Manométricos</b>	<b>Presente pesquisa (PL)</b> (canais = 36)	<b>Deshmukh et al.<sup>33</sup></b> (canais = 20)	<b>Viebig et al.<sup>34</sup></b> (canais = 24)	<b>Rasijeff et al.<sup>35</sup></b> (canais = 10)
	M= 25 H= 25	M= 29 H= 64	M= 30 H= 20	M= 40 H= 20
<b>Sensibilidade retal (<i>rectal sensory test</i>) e RIRA (<i>rectoanal inhibitory reflex</i>)</b>				
<b>1ª sensação</b>	<b>(ml)</b>			
<b>M</b>				
	Me(DP)	22,9(17,9)		31,0(1,2)
	Md(IIQ)	16,0[10,0;32,0]	30,0[10,0;80,0]	
<b>H</b>				
	Me(DP)	20,70(20,40]		43,0(4,8)
	Md(IIQ)	12,0[6,0;22,0]	40,0[10,0;170]	
<b>Desejo inicial (ml)</b>				
<b>M</b>				
	Me(DP)	38,5(19,70)		100,0(7,0)
	Md(IIQ)	34,0[23,0;48,0]	90,0[50,0;170,0]	
<b>H</b>				
	Me(DP)	39,20(24,0)		102,0(9,4)
	Md(IIQ)	34,0 [20,0;50,0]	105,0[40,0;250,0]	
<b>Volume tolerado (ml)</b>	<b>máximo</b>			
<b>M</b>				
	Me(DP)	141,4(53,10)		162,0(10,9)
	Md(IIQ)	132,0[106,0;164,0]	140,0[80,0;270,0]	
<b>H</b>				
	Me(DP)	133,4(44,3)		167,0(9,8)
	Md(IIQ)	125,0[100,0;140,0]	160,0[80,0;310]	
<b>Relaxamento anal (%)</b>	<b>canal</b>			
<b>M</b>				
	Me(DP)	36,8 (15,8)		
	Md(IIQ)	33,3 [25,7;44,9]	44,0[17,0;80,0]	
<b>H</b>				
	Me(DP)	38,4 (13,9)		
	Md(IIQ)	39,4 [29,5;45,4]	49,5[0,0;87,0]	

M (mulheres voluntárias); H (homens voluntários), canais (número de sensores da sonda utilizada)  
 Me (média); DP (desvio padrão); Md (mediana); IIQ (intervalo interquartil);  
 p0,05 e p0,95 (percentis 5 e 95); CAF (canal anal funcional)

### 4.3. Limitações

Nosso estudo apresenta algumas limitações. O tamanho relativamente pequeno da amostra, em certa medida devido às restrições de contato social impostas pela pandemia de COVID-19, especialmente impostas em unidades de saúde, ainda com certo impacto no transcurso da divulgação, na busca por voluntários e na realização de exames. Complementa-se, o reduzido engajamento de nossa população em se voluntariar a exames de normalidade, em especial, na avaliação anorretal. Em consonância e conseqüentemente, outro fator a ser considerado refere-se à falta de estratificação das análises por faixa etária, por paridade gestacional e por IMC.

### 4.4 Implicações clínicas dos achados

O presente estudo almeja contribuir com uma base de dados sólida em manometria de alta resolução com voluntários saudáveis, baseada na recente atualização e normatização sugerida pelo Protocolo de Londres, ainda quiescente em nosso país, utilizando-se equipamento nacional vigente com número máximo de sensores (36), a fim de contribuir efetivamente no aprimoramento diagnóstico.

Como extensão de linha de pesquisa, iniciou-se conjuntamente ao estudo apresentado, projeto envolvendo a avaliação manométrica de alta resolução e biofeedback com 20 mulheres incontinentes. As pacientes foram acompanhadas com sessões semanais de biofeedback, sob auxílio da MAR e eletroestimulação endoanal, por 2 meses, sendo mantidas após sob protocolo de exercícios fisioterápicos diários por mais 6 meses, sendo assim reavaliadas nos tempos pré-determinados (pré e pós biofeedback, 3 e 6 meses) através dos parâmetros à MAR do PL e parâmetros 3D, motivados da presente pesquisa, assim como, dos escores de incontinência (*Vaizey e Cleveland Clinic*)<sup>36</sup>, totalizando 8 meses de avaliação. Esta pesquisa encontra-se em adiantada fase de análises estatísticas, visando breve publicação.

## 5. CONCLUSÃO

A reprodutibilidade e factibilidade do PL sob MAR de perfusão, em congruência à expansão de conjunto de dados apoiados em achados de similaridade, podem ratificar a relevante contribuição às pesquisas no cenário científico, norteado, até o presente momento, pela utilização de equipamentos de estado sólido.

Parâmetros manométricos em 3D podem fornecer dados complementares mais precisos à compreensão da fisiologia e dinâmica anorretal, assim como na investigação do mecanismo fisiopatológico dos distúrbios anorretais e contribuir, desta forma, para uma terapêutica mais ajustada, em especial, nos incontinentes. Destarte, novos estudos e investigações adicionais, aliados a um banco de dados robusto com voluntários saudáveis, podem corroborar e aprimorar os achados iniciais descritos, bem como dimensionar a abrangência possível desta nova ferramenta.

## REFERÊNCIAS

1. Rao SS. Advances in diagnostic assessment of fecal incontinence and dyssynergic defecation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Nov;8(11):910-9.
2. Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012 Mar 6;9(5):286-94.
3. Kadam-Halani PK, Arya LA, Andy UU. Clinical anatomy of fecal incontinence in women. *Clin Anat*. 2017 Oct;30(7):901-911.
4. Rao SS. Pathophysiology of adult fecal incontinence. *Gastroenterology*. 2004 Jan;126(1 Suppl 1):S14-22.
5. Carrington EV, Scott SM, Bharucha A, Mion F, Remes-Troche JM, Malcolm A, Heinrich H, Fox M, Rao SS; International Anorectal Physiology Working Group and the International Working Group for Disorders of Gastrointestinal Motility and Function. Expert consensus document: Advances in the evaluation of anorectal function. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 May;15(5):309-323.
6. Rao SSC, Tetangco EP. Anorectal Disorders: An Update. *J Clin Gastroenterol*. 2020 Aug;54(7):606-613.
7. Sharma A, Rao SSC. Epidemiologic Trends and Diagnostic Evaluation of Fecal Incontinence. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2020 Jun;16(6):302-309.
8. Higgins PD, Johanson JF. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2004 Apr;99(4):750-9.
9. Bharucha AE, Basile G, Malcolm A, Lee TH, Hoy MB, Scott SM, Rao SSC. Review of the indications, methods, and clinical utility of anorectal manometry

and the rectal balloon expulsion test. *Neurogastroenterol Motil.* 2022 Sep;34(9):e14335.

10. Rao SSC, Ahuja NK, Bharucha AE, Brenner DM, Chey WD, Deutsch JK, Kunkel DC, Moshiree B, Neshatian L, Reveille RM, Sayuk GS, Shapiro JM, Shah ED, Staller K, Wexner SD, Baker JR. Optimizing the Utility of Anorectal Manometry for Diagnosis and Therapy: A Roundtable Review and Recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023 Oct;21(11):2727-2739.e1.
11. Lee TH, Bharucha AE. How to Perform and Interpret a High-resolution Anorectal Manometry Test. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016 Jan 31;22(1):46-59.
12. Lee YY, Erdogan A, Rao SS. High resolution and high definition anorectal manometry and pressure topography: diagnostic advance or a new kid on the block? *Curr Gastroenterol Rep.* 2013 Dec;15(12):360.
13. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJ, Pandolfino JE; International High Resolution Manometry Working Group. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil.* 2015 Feb;27(2):160-74. doi: 10.1111/nmo.12477. Epub 2014 Dec 3. PMID: 25469569; PMCID: PMC4308501.
14. Clouse RE, Parks T, Haroian LR, Zakko, SF. Development and clinical validation of a solid-state high-resolution pressure measurement system for simplified and consistent esophageal manometry. *Am J Gastroenterol* 2003;98:S32-3.
15. Carrington EV, Heinrich H, Knowles CH et al.; All members of the International Anorectal Physiology Working Group. The international anorectal physiology working group (IAPWG) recommendations: Standardized testing protocol and the London classification for disorders of anorectal function. *Neurogastroenterol Motil.* 2020 Jan;32(1):e13679.

16. Scott SM, Carrington EV. The London Classification: Improving Characterization and Classification of Anorectal Function with Anorectal Manometry. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020 Sep 15;22(11):55.
17. Jones MP, Post J, Crowell MD. High-resolution manometry in the evaluation of anorectal disorders: a simultaneous comparison with water-perfused manometry. *Am J Gastroenterol.* 2007 Apr;102(4):850-5.
18. Carrington EV, Brokjaer A, Craven H et al. Traditional measures of normal anal sphincter function using high-resolution anorectal manometry (HRAM) in 115 healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil.* 2014 May;26(5):625-35.
19. Bellini M, Chiarioni G. Staying in HRAM's Way: Tweaking the London Classification for Disorders of Anorectal Function. *Dig Dis Sci.* 2022 Mar;67(3):748-749.
20. Riegler G, Esposito I. Bristol scale stool form. A still valid help in medical practice and clinical research. *Tech Coloproctol.* 2001 Dec;5(3):163-4.
21. Simren M, Palsson OS, Whitehead WE. Update on Rome IV Criteria for Colorectal Disorders: Implications for Clinical Practice. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017 Apr;19(4):15.
22. Marcello PW, Barrett RC, Collier JA et al. Fatigue rate index as a new measurement of external sphincter function. *Dis Colon Rectum.* 1998 Mar;41(3):336-43.
23. Bilali S, Pfeifer J. Anorectal manometry: are fatigue rate and fatigue rate index of any clinical importance? *Tech Coloproctol.* 2005 Dec;9(3):225-8.
24. Saad LH, Coy CS, Fagundes JJ, Ariyazono Mde L, Shoji N, Góes JR. Quantificação da função esfíncteriana pela medida da capacidade de sustentação da pressão de contração voluntária do canal anal [Sphincteric function quantification by measuring the capacity to sustain the squeeze

- pressure of the anal canal]. *Arq Gastroenterol*. 2002 Oct-Dec;39(4):233-9. Portuguese.
25. Dinning PG, Carrington EV, Scott SM. The use of colonic and anorectal high-resolution manometry and its place in clinical work and in research. *Neurogastroenterol Motil*. 2015 Dec;27(12):1693-708.
26. Seo M, Joo S, Jung KW et al. A high-resolution anorectal manometry parameter based on integrated pressurized volume: A study based on 204 male patients with constipation and 26 controls. *Neurogastroenterol Motil*. 2018 Sep;30(9):e13376.
27. Schlottmann F, Herbella FA, Patti MG. Understanding the Chicago Classification: From Tracings to Patients. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017 Oct 30;23(4):487-494.
28. Ambartsumyan L, Shaffer M, Carlin K, Nurko S. Comparison of longitudinal and radial characteristics of intra-anal pressures using 3D high-definition anorectal manometry between children with anorectal malformations and functional constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2021 Feb;33(2):e13971.
29. Banasiuk M, Banaszkiwicz A, Dziekiewicz M, Załęski A, Albrecht P. Values from Three-dimensional High-resolution Anorectal Manometry Analysis of Children Without Lower Gastrointestinal Symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jul;14(7):993-1000.e3.
30. Heinrich H, Misselwitz B. High-Resolution Anorectal Manometry - New Insights in the Diagnostic Assessment of Functional Anorectal Disorders. *Visc Med*. 2018 Apr;34(2):134-139.
31. Jorge JM, Habr-Gama A. The value of sphincter asymmetry index in anal incontinence. *Int J Colorectal Dis*. 2000 Nov;15(5-6):303-10.

32. Oblizajek NR, Gandhi S, Sharma M et al. Anorectal pressures measured with high-resolution manometry in healthy people-Normal values and asymptomatic pelvic floor dysfunction. *Neurogastroenterol Motil.* 2019 Jul;31(7):e13597.
33. Deshmukh R, Shukla A, Chandnani S et al. Normal Values of High-resolution Anorectal Manometry of Healthy Indians. *J Neurogastroenterol Motil.* 2022 Jul 30;28(3):401-408.
34. Viebig RG, Franco JTY, Araujo SV, Gualberto D. Water-perfused high-resolution anorectal manometry (HRAM-WP): The first Brazilian study. *Arq Gastroenterol.* 2018 Nov;55Suppl 1(Suppl 1):41-46.
35. Rasijeff AMP, Withers M, Burke JM, Jackson W, Scott SM. High-resolution anorectal manometry: A comparison of solid-state and water-perfused catheters. *Neurogastroenterol Motil.* 2017 Nov;29(11).
36. Mundet L, Ribas Y, Arco S, Clavé P. Quality of Life Differences in Female and Male Patients with Fecal Incontinence. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016 Jan 31;22(1):94-101.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A - FIGURAS SUPLEMENTARES (FS)

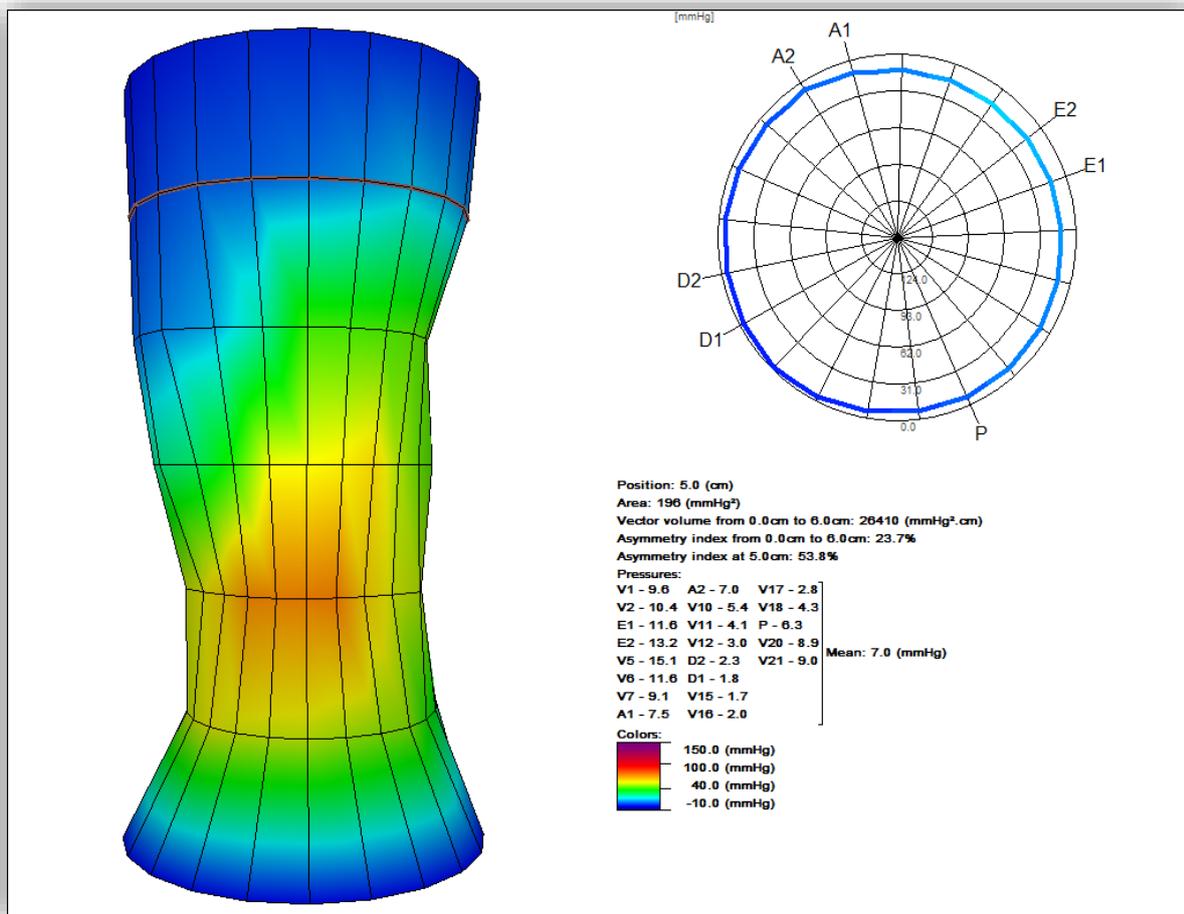


Figura FS 1. Exemplo de VP em repouso (*rest*)

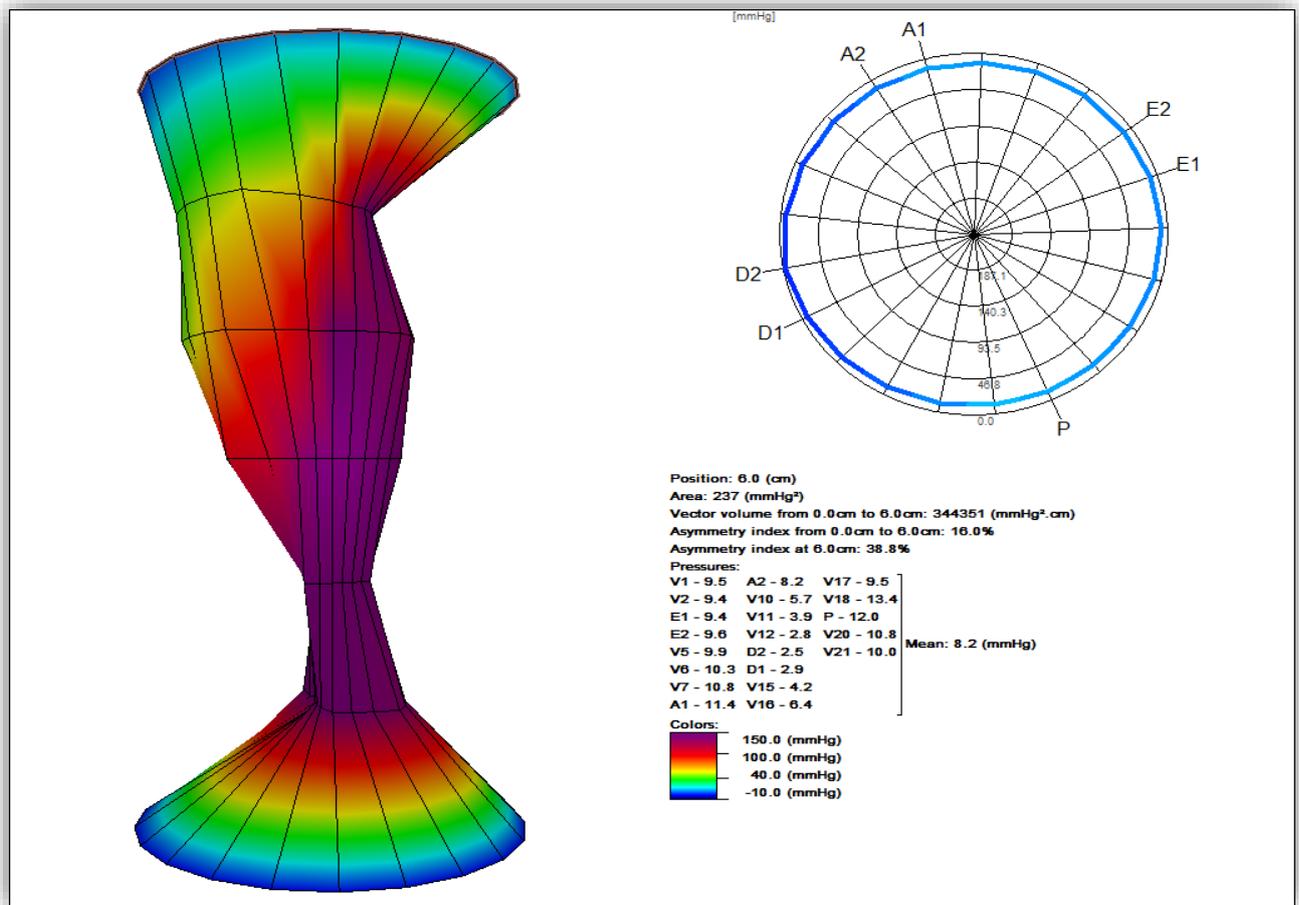


Figura FS 2. Exemplo de VP em contração voluntária rápida (*short squeeze*)

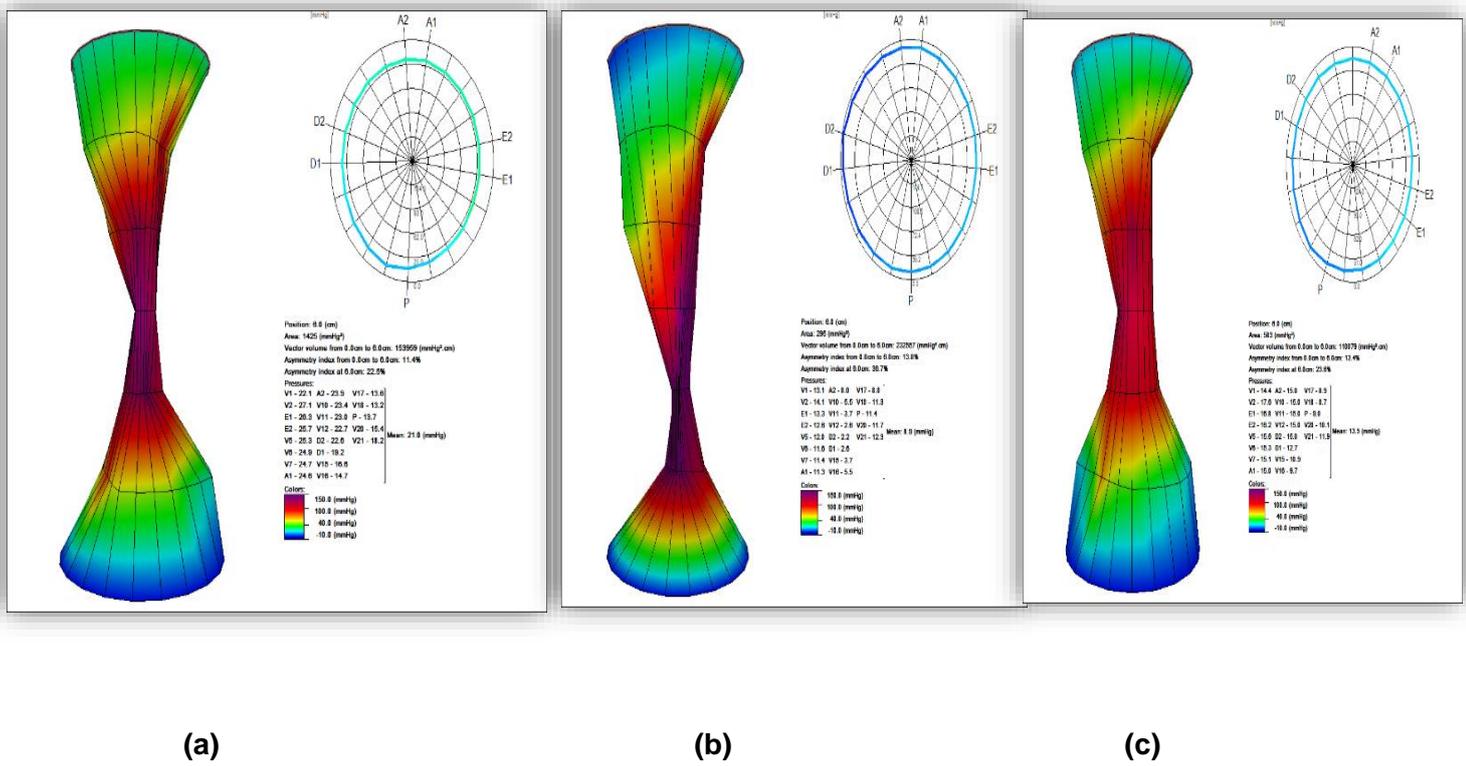


Figura FS 3. Exemplo de VP em contração sustentada (*long squeeze*) 1/3 (a), 2/3 (b), 3/3 (c)

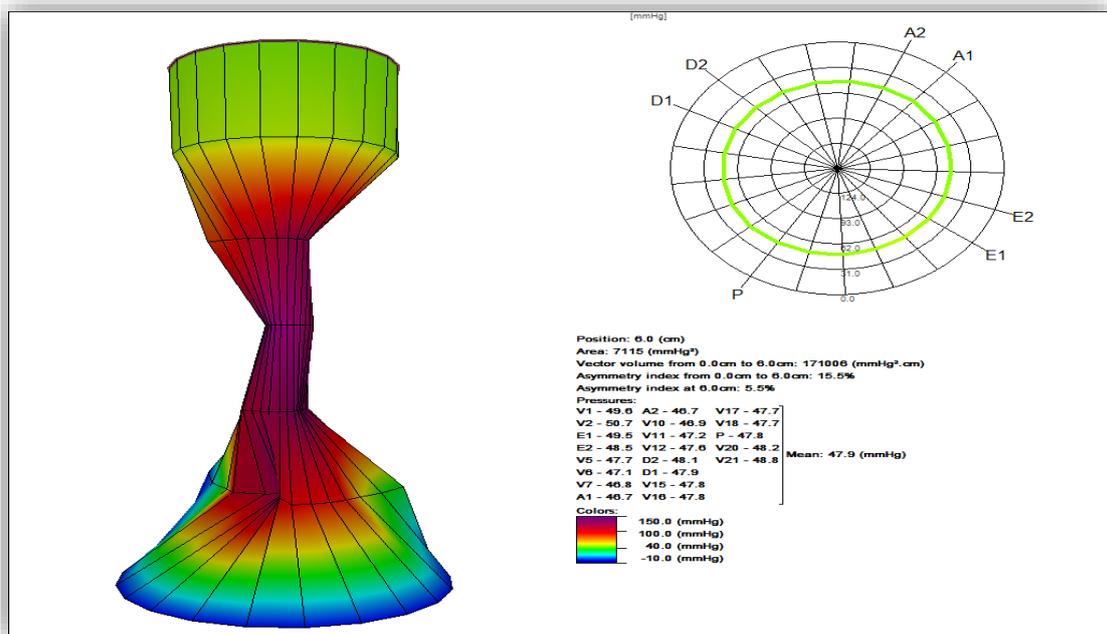


Figura FS 4. Exemplo de VP do canal anal na análise da tosse (*cough*)

## APÊNDICE B - TABELAS SUPLEMENTARES (TS)

**Tabela TS1. Repouso (*rest*) - achados manométricos em 25 mulheres voluntárias**

Repouso ( <i>rest</i> ) Mulheres	Me (DP)	Md (IIQ)	Min; Max	95% IC	p0,05; p0,95
<b>Protocolo de Londres</b>					
<b>Pressão máxima</b> (mmHg)	61,1 (16,3)	59,9[51,9;74,0]	[30,5; 95,7]	[54,63;67,62]	[31,90; 77,90]
<b>Parâmetros complementares</b>					
<b>Pressão média</b> (mmHg)	38,4 (9,6)	38,9[30,7;46,0]	[22,3;59,1]	[34,55;42,20]	[23,06;51,04]
<b>CAF (cm)</b>	3,5 (1,0)	3,6[2,7;4,4]	[1,6;5,2]	[3,10;3,92]	[1,78;4,90]
<b>Parâmetros 3D</b>					
<b>VP</b>	2,4 (1,5)	2,0[1,1;3,3]	[0,6;6,1]	[1,81;2,99]	[0,69;4,38]
<b>Assimetria à &gt; pressão (%)</b>	26,3(9,8)	23,9[19,3;29,9]	[11,2;51,7]	[22,40;30,20]	[16,44;44,58]
<b>Assimetria à &lt; pressão (%)</b>	27,1(13,0)	25,4[19,4;32,4]	[6,6;56,7]	[21,87;32,24]	[9,80;51,30]

Me (média); DP (desvio padrão); Md (mediana); IIQ (intervalo interquartil); IC (intervalo de confiança); p0,05 e p0,95 (percentis 5 e 95); CAF(canal anal funcional); VP (volume pressórico) 10<sup>4</sup> mmHg<sup>2</sup>.cm

**Tabela TS2. Repouso (*rest*) - achados manométricos em 25 homens voluntários**

Repouso ( <i>rest</i> )  Homens	Me (DP)	Md (IIQ)	Min; Max	95% CI	p0,05; p0,95
<b>Protocolo de Londres</b>					
<b>Pressão máxima</b> (mmHg)	62,8 (14,7)	60,9[50,7;75,3]	[39,3; 87,2]	[48,1;77,5]	[43,0; 86,44]
<b>Parâmetros complementares</b>					
<b>Pressão média</b> (mmHg)	42,1 (9,2)	40,0[35,4;45,1]	[26,9;61,6]	[38,46;45,81]	[30,10;60,24]
<b>CAF (cm)</b>	3,9 (0,8)	3,9[3,3;4,6]	[1,9;5,3]	[3,57;4,24]	[2,82;4,98]
<b>Parâmetros 3D</b>					
<b>VP</b>	2,9 (1,6)	2,6[1,7;3,6]	[0,6;6,5]	[2,27;3,58]	[0,97;6,09]
<b>Assimetria à &gt; pressão (%)</b>	27,3(9,6)	26,8[21,1;32,5]	[8,4;46,4]	[23,48;31,09]	[14,88;43,18]
<b>Assimetria à &lt; pressão (%)</b>	23,2(10,0)	22,6[17,5;28,2]	[5,9;50,8]	[19,24;27,20]	[10,14;40,76]

Me (média); DP (desvio padrão); Md (mediana); IIQ (intervalo interquartil); IC (intervalo de confiança); p0,05 e p0,95 (percentis 5 e 95); CAF(canal anal funcional); VP (volume pressórico) 10<sup>4</sup> mmHg<sup>2</sup>.cm

**Tabela TS3. Contração voluntária (*squeeze*) - achados manométricos em 25 mulheres voluntárias**

<b>Contração (<i>squeeze</i>) Mulheres</b>	<b>Me (DP)</b>	<b>Md (IIQ)</b>	<b>Min; Max</b>	<b>95% CI</b>	<b>p0,05; p0,95</b>
<b>Protocolo de Londres</b>					
<b>Pressão máxima incremental</b> (mmHg), <i>short squeeze</i>	108,7 (42,7)	102,5 [83,6;126,2]	[11,6; 208,6]	[91,73; 125,75]	[64,46; 178,80]
<b>Parâmetros complementares</b>					
<b>Pressão média</b> (mmHg), <i>short squeeze</i>	117,0 (40,6)	107,8 [99,6;138,0]	[40,8; 204,7]	[100,78; 133,14]	[63,02; 201,26]
<b>Pressão máxima absoluta</b> (mmHg) <i>short squeeze</i>	169,9 (44,0)	168,5 [142,8;183,5]	[71,1; 263,8]	[152,31; 187,42]	[114,90; 246,64]
<b>Taxa de fadiga</b> (min), <i>long squeeze</i>	-74,9 (46,4)	-69,8 [-91,8; -47,5]	[-201,10; -1,4]	[-93,37; -56,40]	[-155,78; -10,22]
<b>Índice de taxa de fadiga</b> (min), <i>long squeeze</i>	1,6 (2,2)	0,8 [0,6;1,5]	[0,3; 10,5]	[0,70; 2,48]	[0,40; 5,66]
<b>Capacidade de sustentação</b> (%) <i>long squeeze</i>	71,60 (14,8)	73,4 [61,0;80,0]	[47,1; 98,6]	[65,70; 77,53]	[49,14; 95,80]
<b>Parâmetros 3D</b>					
<b>VP</b> <i>short squeeze</i>	21,0 (13,1)	18,8 [13,5;23,9]	[2,0; 56,4]	[15,80; 26,28]	[6,23; 48,61]
<b>Assimetria à &gt; pressão</b> (%), <i>short squeeze</i>	15,8(5,6)	16,0 [10,6;18,1]	[6,2; 27,8]	[13,51; 18,01]	[8,60; 26,16]
<b>Assimetria à &lt; pressão</b> (%), <i>short squeeze</i>	18,8(9,2)	17,2 [11,4;23,3]	[7,3; 42,9]	[15,10; 22,41]	[7,98; 33,22]
<b>VP (1/3) long squeeze</b>	11,8 (7,9)	9,9 [7,7;13,7]	[1,0; 33,7]	[8,65; 14,97]	[3,17; 27,92]

<b>Contração (squeeze) Mulheres</b>	<b>Me (DP)</b>	<b>Md (IIQ)</b>	<b>Min; Max</b>	<b>95% CI</b>	<b>p0,05; p0,95</b>
<b>VP (2/3) long squeeze</b>	9,9 (7,2)	7,7 [4,4;13,1]	[0,7; 30,8]	[6,97; 12,73]	[2,58; 22,73]
<b>VP (3/3) long squeeze</b>	8,3 (5,6)	7,2 [4,0;11,3]	[0,9; 22,4]	[6,02; 10,62]	[1,83; 18,85]

Me (média); DP (desvio padrão); Md (mediana); IIQ (intervalo interquartil); IC (intervalo de confiança); p0,05 e p0,95 (percentis 5 e 95); VP (volume pressórico) 10<sup>4</sup> mmHg<sup>2</sup>.cm

**Tabela TS4. Contração voluntária (*squeeze*) - achados manométricos em 25 homens voluntários**

<b>Contração (<i>squeeze</i>)</b>	<b>Me (DP)</b>	<b>Md (IIQ)</b>	<b>Min; Max</b>	<b>95% CI</b>	<b>p0,05; p0,95</b>
<b>Homens</b>					
<b>Protocolo de Londres</b>					
<b>Pressão máxima incremental (mmHg), <i>short squeeze</i></b>	143 (50,5)	146,3 [114,0;168,8]	[41,9; 262,0]	[122,84; 163,09]	[64,72; 216,18]
<b>Parâmetros complementares</b>					
<b>Pressão média (mmHg), <i>short squeeze</i></b>	155,1 (39,4)	157,2 [131,6;177,6]	[87,3; 256,9]	[139,40; 170,84]	[95,28; 201,82]
<b>Pressão máxima absoluta (mmHg) <i>short squeeze</i></b>	205,7 (45,2)	211,6 [180,0;239,6]	[123,4; 301,3]	[187,72; 223,74]	[128,86; 269,30]
<b>Taxa de fadiga (mmHg) <i>long squeeze</i></b>	-60,5 (77,5)	-71,3 [-95,4; -13,8]	[-267,9; 132,8]	[-91,41; -29,59]	[-137,88; 83,82]
<b>Índice de taxa de fadiga (min), <i>long squeeze</i></b>	2,0 (4,2)	1,0 [0,7;1,5]	[0,4; 20,5]	[0,35; 3,68]	[0,41; 2,87]
<b>Capacidade de sustentação (%) <i>long squeeze</i></b>	79,80 (22,1)	74,2 [66,9;93,6]	[38,4; 141,3]	[70,97; 88,58]	[51,78; 120,46]
<b>Parâmetros 3D</b>					
<b>VP <i>short squeeze</i></b>	36,2 (16,4)	30,9 [26,0;49,9]	[9,5; 66,6]	[29,68; 42,74]	[13,54; 63,72]
<b>Assimetria à &gt; pressão (%), <i>short squeeze</i></b>	14,1(4,9)	13,5 [10,4;17,2]	[6,6; 25,4]	[12,13; 16,06]	[7,72; 22,24]
<b>Assimetria à &lt; pressão (%), <i>short squeeze</i></b>	12,9(4,5)	12,6 [9,7;15,1]	[5,4; 24,5]	[11,15; 14,71]	[6,56; 21,06]
<b>VP (1/3) <i>long squeeze</i></b>	19,0 (10,5)	15,4 [12,3;24,8]	[6,0; 43,6]	[14,85; 23,21]	[6,40; 37,66]
<b>VP (2/3) <i>long squeeze</i></b>	16,4 (10,5)	12,2 [9,1;24,7]	[4,8; 44,0]	[12,22; 20,61]	[5,62; 36,69]

<b>Contração (squeeze)</b>	<b>Me (DP)</b>	<b>Md (IIQ)</b>	<b>Min; Max</b>	<b>95% CI</b>	<b>p0,05; p0,95</b>
<b>Homens</b>					
<b>VP (3/3) long squeeze</b>	15,1 (10,7)	11,0 [9,1;20,5]	[4,3; 43,9]	[10,85; 19,36]	[5,13; 38,63]

Me (média); DP (desvio padrão); Md (mediana); IIQ (intervalo interquartil); IC (intervalo de confiança); p0,05 e p0,95 (percentis 5 e 95); VP (volume pressórico) 10<sup>4</sup> mmHg<sup>2</sup>.cm

**Tabela TS5. Simulação da tosse (*cough*) - achados manométricos em 25 mulheres voluntárias**

<b>Tosse (<i>cough</i>) Mulheres</b>	<b>Me (DP)</b>	<b>Md (IIQ)</b>	<b>Min; Max</b>	<b>95% CI</b>	<b>p0,05; p0,95</b>
<b>Protocolo de Londres</b>					
<b>Pressão máxima canal anal (mmHg)</b>	132 (31,6)	134,6 [127,6;155,0]	[62,3; 182,6]	[120,60; 145,83]	[79,42; 173,82]
<b>Pressão máxima reto (mmHg)</b>	65,5 (23,8)	65,0 [47,0;79,3]	[24,1; 117,1]	[56,06; 75,02]	[34,74; 109,42]
<b>Parâmetros complementares</b>					
<b>Gradiente pressórico anorretal (mmHg)</b>	67,7 (22,1)	62,6 [48,6;83,9]	[31,4; 103,3]	[58,84; 76,46]	[37,56; 100,22]
<b>Parâmetros 3D</b>					
<b>VP do canal anal</b>	11,0 (4,8)	10,6 [8,3;14,0]	[3,6; 21,0]	[9,08; 12,94]	[3,77; 18,65]
<b>Assimetria à &gt; pressão (%), canal anal</b>	14,4(5,9)	13,9 [10,0;16,9]	[5,1; 26,7]	[12,00; 16,71]	[6,58; 26,0]
<b>Assimetria à &lt; pressão (%), canal anal</b>	14,7(4,9)	14,9 [12,6;18,1]	[6,3; 24,7]	[12,79; 16,66]	[6,54; 21,94]

Me (média); DP (desvio padrão); Md (mediana); IIQ (intervalo interquartil); IC (intervalo de confiança); p0,05 e p0,95 (percentis 5 e 95); VP (volume pressórico) 10<sup>4</sup> mmHg<sup>2</sup>.cm

**Tabela TS6. Simulação da tosse (*cough*) - achados manométricos em 25 homens voluntários**

<b>Tosse (<i>cough</i>) Homens</b>	<b>Me (DP)</b>	<b>Md (IIQ)</b>	<b>Min; Max</b>	<b>95% CI</b>	<b>p0,05; p0,95</b>
<b>Protocolo de Londres</b>					
<b>Pressão máxima canal anal (mmHg)</b>	150,7 (28,8)	150,2 [124,9;171,6]	[95,9; 199,4]	[139,20; 162,21]	[106,66; 195,96]
<b>Pressão máxima reto (mmHg)</b>	87,0 (27,3)	82,2 [72,5;95,5]	[43,9; 172,5]	[76,07; 97,85]	[53,20; 132,22]
<b>Parâmetros complementares</b>					
<b>Gradiente pressórico anorretal (mmHg)</b>	63,7 (26,8)	63,1 [55,7;71,9]	[5,6; 138,1]	[53,05; 74,43]	[25,94; 106,94]
<b>Parâmetros 3D</b>					
<b>VP do canal anal</b>	15,1 (5,2)	15,3 [11,6;18,2]	[6,4; 26,7]	[13,03; 17,16]	[7,41; 22,71]
<b>Assimetria à &gt; pressão (%), canal anal</b>	16,0(6,7)	14,9 [10,8;20,3]	[7,6; 33,2]	[13,31; 18,66]	[7,80; 27,28]
<b>Assimetria à &lt; pressão (%), canal anal</b>	12,5(4,0)	11,7 [8,9;15,0]	[7,0; 21,2]	[10,89; 14,12]	[7,68; 19,40]

Me (média); DP (desvio padrão); Md (mediana); IIQ (intervalo interquartil); IC (intervalo de confiança); p0,05 e p0,95 (percentis 5 e 95); VP (volume pressórico) 10<sup>4</sup> mmHg<sup>2</sup>.cm

**Tabela TS7. Simulação do esforço evacuatório (*push*) - achados manométricos em 25 mulheres voluntárias**

<b>Esforço evacuatório (<i>push</i>) Mulheres</b>	<b>Me (DP)</b>	<b>Md (IIQ)</b>	<b>Min; Max</b>	<b>95% CI</b>	<b>p0,05; p0,95</b>
<b>Protocolo de Londres</b>					
<b>Pressão máxima canal anal (mmHg)</b>	47,4 (19,0)	43,9 [35,7;53,9]	[14,2; 87,2]	[39,87; 54,98]	[25,88; 84,22]
<b>Pressão máxima reto (mmHg)</b>	27,9 (20,5)	23,9 [19,0;33,2]	[6,8; 112,5]	[19,77; 36,07]	[9,84; 45,66]
<b>Parâmetros complementares</b>					
<b>Gradiente pressórico retoanal (mmHg)</b>	-16,1 (22,5)	-17,9 [-24,2; -1,5]	[-66,4; 27,9]	[-25,03; -7,08]	[-55,72; 24,16]
<b>Percentual de relaxamento (%), canal anal</b>	6,4 (36,0)	10,2 [-22,0;36,4]	[-79,7; 70,1]	[-7,94; -20,77]	[-50,24; 50,64]

Me (média); DP (desvio padrão); Md (mediana); IIQ (intervalo interquartil); IC (intervalo de confiança); p0,05 e p0,95 (percentis 5 e 95)

**Tabela TS8. Simulação do esforço evacuatório (*push*) - achados manométricos em 25 homens voluntários**

<b>Esforço evacuatório (<i>push</i>) Homens</b>	<b>Me (DP)</b>	<b>Md (IIQ)</b>	<b>Min; Max</b>	<b>95% CI</b>	<b>p0,05; p0,95</b>
<b>Protocolo de Londres</b>					
<b>Pressão máxima canal anal (mmHg)</b>	61,3 (26,5)	51,3 [46,7;71,1]	[11,3; 128,8]	[50,79; 71,90]	[31,82; 115,08]
<b>Pressão máxima reto (mmHg)</b>	42,5 (18,5)	34,9 [31,1;54,1]	[20,0; 91,5]	[35,12; 49,83]	[24,48; 72,86]
<b>Parâmetros complementares</b>					
<b>Gradiente pressórico retoanal (mmHg)</b>	-22,9 (13,2)	-20,2 [-31,4; -13,9]	[-55,3; -4,1]	[-28,12; -17,62]	[-40,32; -6,20]
<b>Percentual de relaxamento (%)</b>	-23,7 (54,1)	-5,7 [-48,8;10,2]	[-157,8; 36,7]	[-45,26; -2,15]	[-145,72; 28,74]

Me (média); DP (desvio padrão); Md (mediana); IIQ (intervalo interquartil); IC (intervalo de confiança); p0,05 e p0,95 (percentis 5 e 95)

**Tabela TS9. Avaliação do RIRA (*rectoanal inhibitory reflex*) - achados manométricos em 25 mulheres e 25 homens voluntários**

RIRA	Me (DP)	Md (IIQ)	Min; Max	95% CI	p0,05; p0,95
<b>Percentual relaxamento (%)</b>					
<b>Mulheres</b>	36,8 (15,8)	33,3 [25,7; 44,9]	[10,90; 73,0]	[30,48; 43,11]	[17,92; 68,50]
<b>Homens</b>	38,4 (13,9)	39,4 [29,5; 45,4]	[8,2; 61,4]	[32,87; 43,98]	[32,87; 43,98]

Me (média); DP (desvio padrão); Md (mediana); IIQ (intervalo interquartil); IC (intervalo de confiança); p0,05 e p0,95 (percentis 5 e 95)

**Tabela TS10. Avaliação da sensibilidade retal (*rectal sensory test*) - achados manométricos em 25 mulheres e 25 homens voluntários**

Sensibilidade retal  ( <i>rectal sensory test</i> )	Me (DP)	Md (IIQ)	Min; Max	95% CI	p0,05; p0,95
<b>Protocolo de Londres</b>					
<b>1ª sensação (ml)</b>					
<b>Mulheres</b>	22,9 (17,9)	16,0[10,0;32,0]	[6,0;78]	[15,76;30,08]	[8,0;50,0]
<b>Homens</b>	20,70 (20,40)	12,0[6,0;22,0]	[4,0;88]	[12,60;28,84]	[5,20;50,0]
<b>Desejo inicial evacuar(ml)</b>					
<b>Mulheres</b>	38,5 (19,70)	34,0[23,0;48,0]	[14,0;100,0]	[30,62;46,34]	[16,0;68,0]
<b>Homens</b>	39,20 (24,0)	34,0 [20,0;50,0]	[12,0;100,0]	[29,60;48,71]	[12,40;86,0]
<b>Volume máximo (ml)</b>					
<b>Mulheres</b>	141,4 (53,10)	132,0[106,0;164,0]	[70,0;270,0]	[120,24;162,56]	[73,0;243,80]
<b>Homens</b>	133,4 (44,3)	125,0[100,0;140,0]	[84,0;240,0]	[115,75;151,05]	[86,40;226,0]

Me (média); DP (desvio padrão); Md (mediana); IIQ (intervalo interquartil); IC (intervalo de confiança); p0,05 e p0,95 (percentis 5 e 95)

## ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Análise de parâmetros manométricos anorretais de alta resolução de 36 canais para determinação de normalidade em voluntários saudáveis

**Pesquisador:** Claudio Saddy Rodrigues Coy

**Área Temática:**

**Versão:** 5

**CAAE:** 40790520.8.0000.5404

**Instituição Proponente:** Gastrocentro

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.532.078

#### Apresentação do Projeto:

O parecer inicial é elaborado com base na transcrição editada do conteúdo do registro do protocolo na Plataforma Brasil e dos arquivos anexados à Plataforma Brasil. Os pareceres de retorno, emendas e notificações são elaborados a partir dos dados e arquivos da última versão apresentada.

TRATA-SE DE SOLICITAÇÃO DE EMENDA (E1) ao protocolo originalmente aprovado em 11/01/2021 para inclusão de material de divulgação da pesquisa entre profissionais médicos e entre leigos, potenciais participantes. A solicitação está detalhadamente descrita ao final deste parecer.

**Introdução:** O advento da manometria de alta resolução (MAR) no estudo das desordens da fisiologia anorretal (aganglionose retal, incontinência fecal, defecação dissinérgica, proctalgia funcional e avaliação pré-operatória da função anorretal) tem proporcionado maior detalhamento na aquisição dos dados. Aliada a uma visualização simultânea da atividade pressórica do canal anal e reto e maior densidade de sensores de captação, permite uma resolução espacial mais definida e a detecção de qualquer assimetria esfinteriana axial<sup>1,2</sup>. A MAR, com imagens topográficas colorimétricas, tem demonstrado melhor acurácia e a obtenção de dados distintos em relação à manometria convencional, sendo capaz de preencher as lacunas progressas deste sistema, assim como minimizar interpretações equivocadas associadas a artefatos de movimento<sup>3,4</sup>. Como ferramenta inovadora, tem contribuído para a identificação de defeitos esfinterianos e desordens do assoalho pélvico como o descenso perineal e a intussuscepção e prolapso retal<sup>5,6</sup>.

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.532.078

Aos pacientes, a diminuição do desconforto local pelo não tracionamento da sonda ao longo do exame, assim como a menor duração de tempo das análises tem constituído corroborado benefício. A diversidade de equipamentos e configuração de sondas (estado sólido ou perfusional) e densidade e localização de sensores (longitudinais, espiralados ou radiais) torna a reprodutibilidade de dados e protocolos na literatura internacional díspare<sup>7</sup>. Tal fato motivou a presente pesquisa na avaliação de parâmetros manométricos anorretais de alta resolução, com recente evolução tecnológica nacional para 36 canais (sensores), para determinação de normalidade em voluntários saudáveis, permitindo gerar base sólida para demais pesquisas envolvendo pacientes incontinentes e dissinérgicos, assim como, em condição pré e pós-operatória.

Delineamento da pesquisa: Trata-se de estudo clínico, transversal, para determinação de critérios diagnósticos/padrões de função anorectal, que envolverá 40 voluntários saudáveis, 20 de cada sexo, que serão submetidos a uma sessão de manometria anorretal de alta resolução (MAR) em uma clínica privada de Piracicaba – SP. Estudo prospectivo onde serão estudadas as seguintes variáveis manométricas em voluntários saudáveis através da realização de manometria de alta resolução (MAR) anorretal de estado perfusional, com 36 sensores: 1. Em repouso: o comprimento, volume pressórico (VP) e respectiva assimetria (percentual e local) no canal anal funcional (CAF) e na zona de alta pressão (ZAP); e a média da pressão máxima (Figura 3,4)2. Em contração de 5 segundos: Em contração de 5 segundos: a pressão máxima, o VP e respectiva assimetria (percentual e local) (Figura 5,6)3. Em contração sustentada de 30 segundos: o Índice de taxa de fadiga (ITF), a taxa de fadiga (TF), a capacidade de sustentação (CS) e o VP parcial e respectiva assimetria (percentual e local) no 1, 2 e 3 tempos (Figura 7,8)4. Em esforço para expulsão, a pressão máxima do reto e canal anal (VP e respectiva assimetria, percentual e local) (Figura 9)5. No esforço da tosse, a pressão retal máxima, a pressão máxima do canal anal, seu VP e respectiva assimetria (percentual e local)6. O reflexo inibitório reto-anal (RIRA), presença e percentual7. A sensibilidade retal: sensação inicial, desejo evacuatório e capacidade máxima retal As medidas das variáveis manométricas seguirão a padronização habitual, sendo, por conseguinte, determinadas nas análises pressóricas em mmHg, e na avaliação do comprimento do canal anal funcional (CAF) e na zona de alta pressão (ZAP) em repouso em centímetros (cm). Em cada exame serão identificados e extraídos 36 parâmetros manométricos, constituindo-se em 08 variáveis manométricas do protocolo de Londres à MAR e 28 variáveis manométricas normatizadas na presente pesquisa.

Local de realização da pesquisa: A pesquisa será realizada no Centro de Fisiologia Digestiva de

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS  
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 4.532.078

Piracicaba (CEFIDI), situado à Rua Bernardino de Campos, 1708, a 1 quadra da Santa Casa em Piracicaba/SP. A Clínica dispõe de completa infraestrutura, com sala específica para exame anorretal, com banheiro privativo interno, acessibilidade e rigorosa central de desinfecção de materiais cujos protocolos internos são anual e periodicamente aprovados pela Vigilância Sanitária local, com utilização de Ortoftalaldeído 0,55%, contando com técnica de enfermagem habilitada e treinada.

População a ser estudada: Serão estudados pacientes adultos (maiores de 18 anos), voluntários saudáveis, sem patologias ou queixas anorretais ou procedimentos cirúrgicos prévios, de ambos os sexos. Os pacientes receberão previamente orientação e adequado esclarecimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e somente serão incluídos na presente pesquisa como voluntários após consentimento escrito.

Não serão utilizados grupos vulneráveis.

Os participantes serão distribuídos igualmente por sexo em dois grupos de 20 indivíduos.

Critérios de inclusão: 1. Adultos, com idade superior a 18 anos 2. Sem restrição de gênero.

Critérios de exclusão: 1. Pacientes com cirurgias prévias anorretais 2. Pacientes com queixas ou patologias anorretais.

Garantias éticas aos participantes da pesquisa: Os participantes da presente pesquisa serão esclarecidos integralmente de sua liberdade de participação no estudo, da preservação de seus dados pessoais, bem como dos dados obtidos nas análises manométricas, sendo ressaltado a garantia da manutenção suprema de sua privacidade, sigilo e confidencialidade sendo utilizado um adequado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Ao exposto acima, acresce-se que, para prevenir a perda de confidencialidade na avaliação dos registros manométricos, os traçados para estudo são armazenados em um banco de dados seguro protegido por senha e nenhuma correlação com dados pessoais constará na pesquisa, sendo utilizados dados anonimizados na apresentação da pesquisa.

**MÉTODO A SER UTILIZADO:** O presente estudo será realizado através da análise de variáveis manométricas em voluntários saudáveis através da realização de manometria de alta resolução (MAR) anorretal.

Todos os pacientes serão orientados e devidamente esclarecidos previamente aos exames manométricos.

Todos os estudos serão realizados com equipamento de MAR (Alacer Biomédica, Brasil) de estado perfusional, com 36 sensores, com distância total de 6cm e diâmetro interno de 4,5mm (Figuras 1 e 2).

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.532.078

A orientação preparatória aos pacientes consistirá da utilização de supositório de glicerina na véspera do exame assim como das sessões de biofeedback, objetivando minimizar eventuais perdas de conteúdo fecal na ampola retal durante o procedimento, bem como obstruções dos sensores por resíduo fecal remanescente. Para a introdução da sonda de MAR será utilizado lubrificante líquido perianal e lubrificante gel na extremidade distal da sonda. O exame manométrico será realizado seguindo a padronização estabelecida pelo Protocolo de Londres<sup>1</sup>, acrescido de análises manométricas complementares.

Variáveis estudadas: As variáveis manométricas estudadas serão:

1. Em repouso: o comprimento, volume pressórico (VP) e respectiva assimetria (percentual e local) no canal anal funcional (CAF) e na zona de alta pressão (ZAP); e a média da pressão máxima (Figura 3,4)
2. Em contração de 5 segundos: Em contração de 5 segundos: a pressão máxima, o VP e respectiva assimetria (percentual e local) (Figura 5,6)
3. Em contração sustentada de 30 segundos: o índice de taxa de fadiga (ITF), a taxa de fadiga (TF), a capacidade de sustentação (CS) e o VP parcial e respectiva assimetria (percentual e local) no 1, 2 e 3 tempos (Figura 7,8)
4. Em esforço para expulsão, a pressão máxima do reto e canal anal (VP e respectiva assimetria, percentual e local) (Figura 9)
5. No esforço da tosse, a pressão retal máxima, a pressão máxima do canal anal, seu VP e respectiva assimetria (percentual e local)
6. O reflexo inibitório reto-anal (RIRA), presença e percentual
7. A sensibilidade retal: sensação inicial, desejo evacuatório e capacidade máxima retal

As medidas das variáveis manométricas seguirão a padronização habitual, sendo, por conseguinte, determinadas nas análises pressóricas em mmHg, e na avaliação do comprimento do canal anal funcional (CAF) e na zona de alta pressão (ZAP) em repouso em centímetros (cm).

Em cada exame serão identificados e extraídos 36 parâmetros manométricos, constituindo-se em 08 variáveis manométricas do protocolo de Londres à MAR e 28 variáveis manométricas normalizadas na presente pesquisa.

Acrescidas a estas análises serão identificadas variáveis não manométricas demográficas (idade, gênero).

Análise estatística: A análise de dados será feita pelo teste de Shapiro-Wilk para avaliar distribuição normal dos dados e Mann-Whitney para análise univariada considerando-se  $p < 0,05$  como significante.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
 UF: SP Município: CAMPINAS  
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.532.078

Recrutamento: O plano de recrutamento de voluntários saudáveis compreenderá:

1. Divulgação no site do Centro de Fisiologia Digestiva de Piracicaba ( [www.cefidi.com.br](http://www.cefidi.com.br))
2. Divulgação através de palestras em Instituições de ensino na cidade
3. Divulgação através de palestras a profissionais da área de saúde e colaboradores de Instituições hospitalares da cidade

Em ambas as situações, os voluntários serão esclarecidos previamente do embasamento da presente pesquisa e da participação voluntária após esclarecimento detalhado dos mesmos do TCLE e posterior aceite.

Influência do método: A presente pesquisa não apresenta riscos previsíveis. Ao participar da presente pesquisa o voluntário receberá uma avaliação funcional manométrica anorretal que pode lhe servir de base comparativa, se necessário, em seu futuro acompanhamento clínico. Tais informações acima descritas estarão inclusas e esclarecidas no TCLE.

De maneira indireta, o voluntariado em pesquisa pode nutrir nos voluntários saudáveis o sentimento de poder propiciar com sua participação o desenvolvimento de pesquisas científicas que possam gerar possíveis e futuros benefícios à pacientes com incontinência fecal, dissinergias, assim como para aqueles em situação pré e pós operatória. Ressalta-se que poderão contribuir para o avanço tecnológico da investigação funcional anorretal, em especial, para maiores avanços no diagnóstico e tratamento dos pacientes acima relatados, beneficiando-se a sociedade.

Cronograma: O início da coleta de dados somente será iniciado após aprovação pelo sistema CEP-CONEP.

Orçamento: Em relação às fontes da pesquisa seguem a seguir:

1. Equipamento de manometria de alta resolução de 36 canais e sondas de manometria de alta resolução de 36 canais- fonte de concessão: Alacer Biomédica Indústria Eletrônica.
2. Em relação às despesas com materiais utilizados: gel lubrificante, gazes, avental, lençol descartável, desinfetante de alto nível (Ortoftalaldeído 0,55%) e supositório de glicerina- pleitear-se-á a possibilidade de ressarcimento dos gastos envolvidos junto à FAPESP, sendo que, em caso de solicitação não aprovada, tais despesas ficarão por inteira responsabilidade do pesquisador responsável.

Observação: Aos voluntários da pesquisa será garantida a gratuidade integral de sua participação conforme item II.10 da Resolução do CNS 466/12. Em relação ao supositório de glicerina que será utilizado na véspera do exame, o mesmo será fornecido gratuitamente pelo pesquisador.

Crerios de inclusão e exclusão dos participantes da pesquisa:

Crerios de Inclusão: 1. Adultos, com idade superior a 18 anos 2. Sem restrição de gênero.

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.532.078

**Crítérios de Exclusão:** 1. Pacientes com cirurgias prévias anorretais 2. Pacientes com queixas ou patologias anorretais.

**Riscos e benefícios envolvidos na execução da pesquisa:** A pesquisa não apresenta riscos previsíveis.

Ao participar da presente pesquisa o voluntário receberá uma avaliação funcional manométrica anorretal que pode lhe servir de base comparativa, se necessário, em seu futuro acompanhamento clínico. Tais informações acima descritas estarão inclusas e esclarecidas no TCLE.

A sensação de constrangimento será minimizada com a realização do exame em sala privativa e isolada com banheiro interno e colocação de cobertor descartável sobre o voluntário, com a presença de apenas 1 médico e 1 técnica de enfermagem. Durante a execução do procedimento apenas um leve e momentâneo desconforto local poderá ser percebido, porém não acompanhado de qualquer outro efeito adverso ou sangramento.

De maneira indireta, o voluntariado em pesquisa pode nutrir nos voluntários saudáveis o sentimento de poder propiciar com sua participação o desenvolvimento de pesquisas científicas que possam gerar possíveis e futuros benefícios à pacientes com incontinência fecal, dissinergias, assim como para aqueles em situação pré e pós operatória. Ressalta-se que poderão contribuir para o avanço tecnológico da investigação funcional anorretal, em especial, para maiores avanços no diagnóstico e tratamento dos pacientes acima relatados, beneficiando-se a sociedade.

Os participantes da presente pesquisa serão esclarecidos integralmente de sua liberdade de participação no estudo, da preservação de seus dados pessoais, bem como dos dados obtidos nas análises manométricas, sendo ressaltado a garantia da manutenção suprema de sua privacidade, sigilo e confidencialidade sendo utilizado um adequado Termo de Consentimento Livre e esclarecido (TCLE).

Ao exposto acima, acresce-se que, para prevenir a perda de confidencialidade na avaliação dos registros manométricos, os traçados para estudo são armazenados em um banco de dados seguro protegido por senha e nenhuma correlação com dados pessoais constará na pesquisa, sendo utilizados dados anonimizados de maneira reversível na apresentação da pesquisa.

**Crítérios de encerramento ou suspensão de pesquisa:** Devido ao fato da presente pesquisa não oferecer risco ou danos à saúde dos participantes da mesma, não se configuram critérios para o encerramento ou suspensão da pesquisa.

**Resultados do estudo:** Os resultados do estudo serão divulgados para os participantes da pesquisa, bem como as Instituições de ensino e Instituições hospitalares da cidade com voluntários pertencentes as mesmas.

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.532.078

**Divulgação dos resultados:** O presente estudo tem como objetivo a elaboração de relevante artigo científico a ser publicado em periódico especializado, com posterior apresentação desta pesquisa em Congresso de especialidade, com os devidos créditos aos autores.

**Requisitos específicos dos protocolos de pesquisa:** O equipamento e sondas a serem utilizados na presente pesquisa, possuem devido registro na ANVISA, conforme segue abaixo discriminado: • Equipamento para Manometria Multiplex – ANVISA 80170620029 • Cateter Conecte Fácil - Anorretal - 08/24/36 canais - ANVISA 80170620033 • Conector Único Multivias - 8/24/36 - ANVISA 80170620036

Em relação aos dados manométricos obtidos na presente pesquisa de maneira anonimizada serão utilizados especificamente na proposta produção científica. Não haverá outros centros participantes ou coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil.

Ao final do arquivo do projeto de pesquisa foi incluído o ANEXO TCLE, que não foi analisado para elaboração do parecer e sim o modelo disponibilizado em arquivo isolado, aparentemente com o mesmo conteúdo do Anexo do projeto de pesquisa.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

**Hipótese:** Devido à disparidade na reprodutibilidade de dados e protocolos na literatura internacional, identificar parâmetros manométricos de alta resolução de normalidade em avanço tecnológico de 36 canais permitirá gerar base sólida para demais pesquisas envolvendo pacientes incontinentes e dissinérgicos, assim como, em condição pré e pós-operatória.

**Objetivo primário:** O objetivo do presente trabalho é avaliar parâmetros manométricos anorretais de alta resolução de 36 canais para determinação de normalidade em voluntários saudáveis.

**Objetivos secundários:** Não descritos.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os pesquisadores informaram quanto aos riscos e desconfortos previstos para os participantes da pesquisa que "A pesquisa não apresenta riscos previsíveis. Ao participar da presente pesquisa o voluntário receberá uma avaliação funcional manométrica anorretal que pode lhe servir de base comparativa, se necessário, em seu futuro acompanhamento clínico. Tais informações acima descritas estarão inclusas e esclarecidas no TCLE. A sensação de constrangimento será minimizada com a realização do exame em sala privativa e isolada com banheiro interno e colocação de cobertor descartável sobre o voluntário, com a presença de apenas 1 médico e 1 técnica de enfermagem. Durante a execução do procedimento apenas um leve e momentâneo desconforto local poderá ser percebido, porém não acompanhado de qualquer outro efeito adverso ou sangramento. De maneira indireta, o voluntariado em pesquisa pode nutrir nos voluntários

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.532.078

saudáveis o sentimento de poder propiciar com sua participação o desenvolvimento de pesquisas científicas que possam gerar possíveis e futuros benefícios à pacientes com incontinência fecal, dissinergias, assim como para aqueles em situação pré e pós operatória. Ressalta-se que poderão contribuir para o avanço tecnológico da investigação funcional anorretal, em especial, para maiores avanços no diagnóstico e tratamento dos pacientes acima relatados, beneficiando-se a sociedade. Os participantes da presente pesquisa serão esclarecidos integralmente de sua liberdade de participação no estudo, da preservação de seus dados pessoais, bem como dos dados obtidos nas análises manométricas, sendo ressaltado a garantia da manutenção suprema de sua privacidade, sigilo e confidencialidade sendo utilizado um adequado Termo de Consentimento Livre e esclarecido (TCLE). Ao exposto acima, acresce-se que, para prevenir a perda de confidencialidade na avaliação dos registros manométricos, os traçados para estudo são armazenados em um banco de dados seguro protegido por senha e nenhuma correlação com dados pessoais constará na pesquisa, sendo utilizados dados anonimizados de maneira reversível na apresentação da pesquisa".

Os pesquisadores informaram quanto aos benefícios diretos previstos para os participantes da pesquisa que "Ao participar da presente pesquisa o voluntário receberá uma avaliação funcional manométrica anorretal que pode lhe servir de base comparativa, se necessário, em seu futuro acompanhamento clínico. De maneira indireta, o voluntariado em pesquisa pode nutrir nos voluntários saudáveis o sentimento de poder propiciar com sua participação o desenvolvimento de pesquisas científicas que possam gerar possíveis e futuros benefícios à pacientes com incontinência fecal, dissinergias, assim como para aqueles em situação pré e pós operatória. Ressalta-se que poderão contribuir para o avanço tecnológico da investigação funcional anorretal, em especial, para maiores avanços no diagnóstico e tratamento dos pacientes acima relatados, beneficiando-se a sociedade".

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A EQUIPE DE PESQUISADORES citada na capa do projeto de pesquisa na PB inclui CLAUDIO SADDY RODRIGUES COY (Médico, Docente do Departamento de Cirurgia da FCM-UNICAMP, Orientador, Pesquisador responsável) e ALEXANDRE ANEFALOS (Médico, Médico em clínica privada, Orientando). O orçamento descrito na PB informa que a pesquisa terá custo de R\$ 5.000,00 para aquisição de material de consumo e será bancado pelos pesquisadores.

Outras informações, justificativas ou considerações a critério do pesquisador: Em relação as fontes da pesquisa seguem a seguir: 1.Equipamento de manometria de alta resolução de 36 canais e

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
 UF: SP Município: CAMPINAS  
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.532.078

sondas de manometria de alta resolução de 36 canais- fonte de concessão: Alacer Biomédica Indústria Eletrônica. 2. Em relação as despesas com materiais utilizados:lubrificante, gases, avental, lençol descartável, desinfetante de alto nível (Ortoftaldeído 0,55%)e supositório de glicerina- pleitear-se-á a possibilidade de ressarcimento dos gastos envolvidos junto à FAPESP, sendo que, em caso de solicitação não aprovada, tais despesas ficarão por inteira responsabilidade do pesquisador responsável. Observação: Aos voluntários da pesquisa será garantida a gratuidade integral de sua participação conforme item II.10 da Resolução do CNS 466/12. Em relação ao supositório de glicerina que será utilizado na véspera do exame, o mesmo será fornecido gratuitamente pelo pesquisador.

A pesquisa foi classificada na Grande Área 2 (Ciências Biológicas) e tem como título público "Análise de parâmetros manométricos anorretais de alta resolução de 36 canais para determinação de normalidade em voluntários saudáveis".

A pesquisa não foi classificada nas áreas temáticas especiais.

A Instituição proponente da pesquisa é o Gastrocentro da UNICAMP e não foi listada Instituição Coparticipante.

O cronograma proposto no projeto informa o início em Setembro de 2020 (etapas preliminares), em Março de 2021 (coleta de dados), o término em Junho de 2023 e prevê cerca de 28 meses para conclusão da pesquisa após o início da coleta de dados. O cronograma descrito na PB indica que a pesquisa será iniciada em 01/03/2021 (Coleta de dados após aprovação do CEP) e será concluída em 30/06/2023, em cerca de 28 meses.

Necessidade de registro de Biorrepositório: A descrição da metodologia indica que não serão coletadas amostras biológicas para a realização da pesquisa e, portanto, não há necessidade de registro de biorrepositório.

EM 12/01/2021 OS PESQUISADORES SOLICITARAM EMENDA (E1) AO PROTOCOLO para inclusão de material de divulgação da pesquisa entre profissionais médicos e leigos com vistas ao envolvimento de potenciais voluntários, tanto no site da clínica na qual a pesquisa será realizada quando por meio de mídias sociais, conforme a seguinte argumentação: "Envio para apreciação do CEP cartas elaboradas para divulgação (nominadas no anexo da Plataforma Brasil como divulgação) para os médicos e para os voluntários referente ao projeto de pesquisa, para serem incluídas no site da Clínica [www.cefid.com.br](http://www.cefid.com.br) . Peço por gentileza a orientação se tais cartas estão adequadas segundo os preceitos éticos do CEP para o site da Clínica e se podem ser divulgadas também via plataformas como whatsapp ou telegram".

Na solicitação de emenda (E1), em 12/01/2021, foram apresentados os arquivos com o texto para

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
 UF: SP Município: CAMPINAS  
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.532.078

divulgação em versões para profissionais e para potenciais participantes. O texto de ambos os arquivos é similar e no geral está adequado do ponto de vista ético. Há sugestão de ajustes (vide em lista de inadequações), abaixo.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os documentos e blocos de informação utilizados para elaboração do parecer foram:

Registro do protocolo na Plataforma Brasil: Arquivo "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_1688739\_E1.pdf" de 08/02/2021.

Carta resposta ao parecer: Arquivo "CARTA4.pdf" de 08/02/2021

Modelo de texto a ser disponibilizado para leitura dos profissionais médicos: Arquivo "Divulgacaomedico2.pdf" de 08/02/2021.

Modelo de texto a ser disponibilizado para leitura de leigos, potenciais participantes da pesquisa: Arquivo "Divulgacaovoluntarios2.pdf" de 08/02/2021.

Também foram apresentados cinco outros arquivos, de versões anteriores do protocolo, já avaliados anteriormente e não utilizados para a elaboração deste parecer:

**Recomendações:**

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), do Conselho Nacional de Saúde (CNS) orienta a adoção das diretrizes do Ministério da Saúde (MS) decorrentes da pandemia causada pelo Coronavírus SARS-CoV-2 (Covid-19), com o objetivo de minimizar os potenciais riscos à saúde e a integridade dos participantes de pesquisas e pesquisadores.

De acordo com carta circular da CONEP intitulada "ORIENTAÇÕES PARA CONDUÇÃO DE PESQUISAS E ATIVIDADE DOS CEP DURANTE A PANDEMIA PROVOCADA PELO CORONAVÍRUS SARS-COV-2 (COVID-19)" publicada em 09/05/2020, referente ao item II. "Orientações para Pesquisadores":

- Aconselha-se a adoção de medidas para a prevenção e gerenciamento de todas as atividades de pesquisa, garantindo-se as ações primordiais à saúde, minimizando prejuízos e potenciais riscos, além de prover cuidado e preservar a integridade e assistência dos participantes e da equipe de pesquisa.

- Em observância às dificuldades operacionais decorrentes de todas as medidas impostas pela pandemia do SARS-CoV-2 (COVID-19), é necessário zelar pelo melhor interesse do participante da pesquisa, mantendo-o informado sobre as modificações do protocolo de pesquisa que possam afetá-lo, principalmente se houver ajuste na condução do estudo, cronograma ou plano de trabalho.

- Caso sejam necessários a suspensão, interrupção ou o cancelamento da pesquisa, em decorrência dos riscos imprevisíveis aos participantes da pesquisa, por causas diretas ou

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
 UF: SP Município: CAMPINAS  
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.532.078

indiretas, caberá aos investigadores a submissão de notificação para apreciação do Sistema CEP/Conep.

- Nos casos de ensaios clínicos, é permitida, excepcionalmente, a tramitação de emendas concomitantes à implementação de modificações/alterações no protocolo de pesquisa, visando à segurança do participante da pesquisa, assim como dos demais envolvidos no contexto da pesquisa, evitando-se, ainda, quando aplicável, a interrupção no tratamento dos participantes da pesquisa. Eventualmente, na necessidade de modificar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o pesquisador deverá proceder com o novo consentimento, o mais breve possível.

#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há mais pendências por resolver:

Pendência 1 de emenda 1 (atendida em 08/02/21): O texto do item "Resultados do estudo", foi ajustado.

Pendência 2 de emenda 1 (atendida em 08/02/21): O texto voltado para os leigos, potenciais participantes da pesquisa, foi simplificado.

#### **Considerações Finais a critério do CEP:**

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.532.078

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_168873_9_E1.pdf	08/02/2021 16:04:44		Aceito
Outros	Divulgacaovoluntario2.pdf	08/02/2021 16:02:23	Alexandre Anefalos	Aceito
Outros	Divulgacaomedico2.pdf	08/02/2021 16:01:43	Alexandre Anefalos	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	CARTA4.pdf	08/02/2021 15:58:33	Alexandre Anefalos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE.pdf	22/12/2020 22:29:07	Alexandre Anefalos	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
 UF: SP Município: CAMPINAS  
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.532.078

Ausência	TCLE.pdf	22/12/2020 22:29:07	Alexandre Anefalos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	17/12/2020 20:33:11	Alexandre Anefalos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Pesquisador.pdf	04/12/2020 15:32:53	Alexandre Anefalos	Aceito
Folha de Rosto	Rosto.pdf	03/12/2020 18:45:04	Alexandre Anefalos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CEFIDI.pdf	02/12/2020 19:01:33	Alexandre Anefalos	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CAMPINAS, 09 de Fevereiro de 2021

---

**Assinado por:**  
**Renata Maria dos Santos Celeghini**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

**ANEXO B – ACEITE DE PUBLICAÇÃO ( BMC GASTROENTEROLOGY)****SPRINGER NATURE****SN** SharedIt

Dear Author,

We are pleased to inform you that your article "London Protocol under water-perfused HRM in a healthy population, towards novel 3D manometric parameters in an evaluation of anorectal functional disorders" has been published online BMC Gastroenterology. By choosing to make your article open access, you are ensuring that your article can be freely accessed by anyone, immediately on publication.

As part of the Springer Nature SharedIt initiative, a stable, shortened URL is now available for you to share full-text access to your paper by using the following link:

<https://rdcu.be/dDJ27>

As your article is open access, readers will be able to download and print the PDF, and access the full-text HTML as usual. The link has additional benefits over uploading or emailing a static PDF of your article. As readers will be directed to your article on the journal website, all of the views of your article will be captured on your article metrics page on the journal website, enabling a fuller picture of the impact and reach of your research. Readers of your article via the shared link will also be able to use Enhanced PDF features such as annotation tools, one-click supplements, citation file exports and article metrics.

We encourage you to forward this link to your co-authors and post it on your social media accounts. You can get started with [this easy plan](#). Sharing your paper is a great way to improve the visibility of your work. Our publisher Springer Nature is working to assist all authors in disseminating their research to the wider community, and is now also providing authors publishing in subscription journals with the ability to generate a unique shareable link that will allow anyone to read a free, view-only version of the published article. More information on Springer Nature's commitment to content sharing and the SharedIt initiative is available [here](#).

Sincerely,  
Springer Nature

## ANEXO C – ARTIGO PUBLICADO ( BMC GASTROENTEROLOGY)

Anefalos et al. *BMC Gastroenterology* (2024) 24:127  
<https://doi.org/10.1186/s12876-024-03207-w>

BMC Gastroenterology

## RESEARCH

## Open Access



# London Protocol under water-perfused HRM in a healthy population, towards novel 3D manometric parameters in an evaluation of anorectal functional disorders

Alexandre Anefalos<sup>1\*</sup> , Carlos Augusto Real Martinez<sup>1</sup>  and Claudio Saddy Rodrigues Coy<sup>1</sup> 

## Abstract

**Background/Aim** London Protocol (LP) and Classification allied to high-resolution manometry (HRM) technological evolution has updated and enhanced the diagnostic armamentarium in anorectal disorders. This study aims to evaluate LP reproducibility under water-perfused HRM, provide normal data and new parameters based on 3D and healthy comparison studies under perfusional HRM.

**Methods** Fifty healthy (25 F) underwent water-perfused 36 channel HRM based on LP at resting, squeeze, cough, push, and rectal sensory. Additional 3D manometric parameters were: pressure-volume (PV)  $10^4\text{mmHg}^2\cdot\text{cm}$  (resting, short and long squeeze, cough); highest and lowest pressure asymmetry (resting, short squeeze, and cough). Complementary parameters (CP) were: resting (mean pressure, functional anal canal length); short squeeze (mean and maximum absolute squeeze pressure), endurance (fatigue rate, fatigue rate index, capacity to sustain); cough (anorectal gradient pressure); push (rectum-anal gradient pressure, anal canal relaxation percent); recto-anal inhibitory reflex (anal canal relaxation percent).

**Results** No difference to genders: resting (LP, CP, and 3D); short squeeze (highest pressure asymmetry); endurance (CP); cough (CP, highest and lowest pressure asymmetry); push (gradient pressure); rectal sensory. Higher pressure in men: short squeeze (maximum incremental, absolute, and mean pressure, PV, lowest pressure asymmetry); long squeeze (PV); cough (anal canal and rectum maximum pressure, anal canal PV); push (anal canal and rectum maximum pressure). Anal canal relaxation was higher in women (push).

**Conclusions** LP reproducibility is feasible under water-perfused HRM, and comparative studies could bring similarity to dataset expansion. Novel 3D parameters need further studies with healthy and larger data to be validated and for disease comparisons.

## Key points

- London Protocol and Classification allied with the technological evolution of HRM (software and probes) has refined the diagnostic armamentarium in anorectal disorders.
- Novel 3D and deepening the analysis of manometric parameters before the London Classification as a contributory diagnostic tool.

\*Correspondence:  
 Alexandre Anefalos  
[alexanefalos@coffdi.com.br](mailto:alexanefalos@coffdi.com.br)

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2024. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

• Comparison of healthy volunteers according to the London Protocol under a perfusional high-resolution system could establish equivalence points.

**Keywords** High-resolution manometry (HRM), 3D high-resolution manometry, Anorectum, Water-perfused, Healthy volunteers

## Introduction

London Protocol has emerged as a landmark in the diagnostic of anorectal disorders, proposing technical standardization and a novel manometric classification based on a hierarchical division of findings [1, 2]. As backdrop, high-resolution manometry (HRM) providing a simultaneous and dynamic view of anorectal physiology, combining high sensor density, and minimizing movement artifacts with intuitive three-dimensional topographical color plots, has constituted an irrefutable advance diagnostic tool [3, 4].

Several studies have aimed to determine normal values of anorectal HRM and to demonstrate equivalent manometric findings, however, under a range of variables. Distinct pressure-sensing transducer systems, solid state or water-perfused, in high-resolution or high-definition, combined with different circumferential settings probes, in distribution and sensors number [4, 5], whose results also affected by non-standard technical procedures [5, 6].

This study aims to evaluate 50 healthy volunteers according to the London Protocol under water-perfused 36-channel HRM. Our findings were compared with other studies of perfusional high-resolution systems, as well as deepen the analysis of manometric parameters before the London Classification benchmark and propose novel 3D parameters that can be a contributory diagnostic tool.

## Materials and methods

### Subjects

Healthy, asymptomatic 50 subjects were consecutively recruited at the Center of Physiology of Piracicaba (São Paulo, Brazil) from February 2022 to December 2022. We studied 25 men, mean age of  $41.27 \pm 8.48$  years (age range: 22-60 years) and mean body mass index (BMI) of  $26.33 \pm 3.58$ , and 25 women, mean age of  $45.4 \pm 18.38$  (age range: 18-60 years) and mean BMI of  $27.04 \pm 4.72$ . We did not have volunteers older than 60 who did not meet the exclusion criteria. Regarding the obstetric history, 68% delivered (88% cesarean section, 12% no forceps vaginal delivery), 41.18% primipara, and 58.8% multipara.

Inclusion criteria included healthy volunteers' men and women from 18 years old with Bristol Stool Form Scale (BSFS) type 4, daily bowel movement frequency and no use of laxatives. Exclusion criteria were: (1) previous

anorectal surgery; (2) diagnosis of anorectal functional disorders according to the Rome IV criteria; (3) current or past anorectal disease (inflammatory bowel disease, hemorrhoids, fissures, fistulas, or neoplasms); (4) history of pelvic or obstetric trauma and (5) previous radiotherapy.

### Ethics

The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of State University of Campinas (UNICAMP-São Paulo, Brazil). Informed consent was obtained of all participants and no identifiable data present. There is no conflict of interest. All authors contributed sufficiently to be named as authors and are responsible for the manuscript. No professional or ghostwriter was hired.

### Equipment

All patients underwent 36-channel water-perfused HRM (Multiplex Alacer Biomédica, São Paulo, Brazil). An internal pump of the equipment maintains a constant flow rate of 0.3ml per minute (min) of sterile water. The polyvinyl chloride (PVC) probe used has an external diameter of 4.7mm, incorporating 36 pressure channels arranged radially spanning 6cm. At first 4cm, 28 sensors with 7 channels spaced radially apart  $51.4^\circ$  (2.1mm) and 1 cm axially. In the last 2 cm, 8 sensors with 4 channels spaced radially  $90^\circ$  (3.7mm). Four cm from the distal channels group was placed a 5 cm latex balloon communicated with central lumen. The probe fulfilled with fluid was calibrated to the software and the sensors were zeroed at the level of the external anal orifice and at 36.7mmHg (50cm of water) in its upper limit before each exam. The topographic color plot of manometric pressure data, 3D vectors, and respective pressure volumes (PV) were acquired via the dedicated commercial software (Alacer Biomédica, São Paulo, Brazil).

### Study protocol

All volunteers performed anorectal preparation the night before the exam with a 4.0 g glycerin suppository. The subjects were informed about all steps presented in London Protocol (LP) in a quiet room and positioned in left lateral decubitus with hips and knees flexed at  $90^\circ$ . A lubricated probe was gently placed in the rectum with

the first set of sensors checked at the internal anal orifice. Three-minute stabilization period was observed before test maneuvers.

The sequence and manometric parameters evaluated were:

- Rest over 60 seconds (s) - LP: mean maximum pressure (mmHg); complementary parameters: mean pressure (mmHg), functional anal canal length (cm); 3D manometric parameters: resting PV ( $10^4\text{mmHg}^2\cdot\text{cm}$ ), highest and lowest pressure asymmetry (%).
- Short squeeze (3 squeezes lasting 5 s separated by 30 s between them) - LP: maximum incremental pressure squeeze (mmHg); complementary parameters: mean pressure (mmHg), maximum absolute squeeze pressure (mmHg); 3D manometric parameters: short squeeze PV ( $10^4\text{mmHg}^2\cdot\text{cm}$ ); highest and lowest pressure asymmetry (%).
- Long (endurance) squeeze (sustained voluntary effort over 30 s) -complementary parameters: fatigue rate (mmHg), fatigue rate index (min), and capacity to sustain (%); 3D manometric parameters ( $10^4\text{mmHg}^2\cdot\text{cm}$ ): 1/3; 2/3 and 3/3 long squeeze PV.
- Cough (2 single coughs separated by 30 s between them) - LP: maximum pressure anal canal (mmHg), maximum pressure rectum (mmHg); complementary parameter: anorectal gradient pressure (mmHg); 3D manometric parameters: anal canal PV ( $10^4\text{mmHg}^2\cdot\text{cm}$ ) in cough, highest and lowest pressure asymmetry of the anal canal (%).
- Push (15 s duration, separated by 30 s between them) - LP: maximum pressure anal canal (mmHg), maximum pressure rectum (mmHg); complementary parameters: rectum-anal gradient pressure (mmHg), anal canal relaxation percent (%).
- Recto-anal inhibitory reflex (RAIR- performed with 50mls, 30 s recovery interval) - complementary parameter: anal canal relaxation percent (%).
- Rectal sensory test (1-5 ml/s rate manually controlled) - LP: first sensation volume (ml), desire to defecate volume (ml), maximum tolerated volume (ml).

#### Endurance complementary parameters

The fatigue rate (FR) was generated by a linear regression model measuring the pressure decrease (mmHg) per min [7]. The computerized calculation of fatigue rate index (FRI) in minutes, according to Marcello et al. [7, 8], was derived by the formula: [(maximal) squeeze pressure - resting pressure (mmHg)] / - FR (mmHg/min).

Capacity to sustain (CS) calculation was based on a linear regression model adapted from Saad et al. [9] and

expressed the percentage over 30 s endurance to maintain an increase in anal pressure > 50% of maximum squeeze (previous article: increase > 70% over 40 s) with the formula:  $[100 \times (\text{maximum regression squeeze pressure} + \text{FR} \times 0.5)] / \text{maximum regression squeeze pressure}$ .

#### 3D manometric parameters

The 3D pressure-volume was generated by the software in the 6 cm of probe sensors. The upper and lower references in centimeters to determine the vectorgram of the functional anal canal were performed manually, establishing a measurement above 30mmHg as a considerable value. In the asymmetry of the colorimetric contour, evaluating the upper anal canal, when over 50% of the area filled in the corresponding vectorgram, the upper centimeter was considered as reference, and when below 50%, the corresponding lower centimeter was selected. In the asymmetry of the lower anal canal, when over 50% of the filling of the area in the corresponding vectorgram, the inferior centimeter was marked and below 50%, the superior one (Fig. 1). We simplified the 3D findings to  $10^4\text{mmHg}^2\cdot\text{cm}$  for comparative analyses.

The 3D pressure-volume analyzed in subsequent steps of the London Protocol, resting, short squeeze, long squeeze separated by 3 periods of 10 s and cough are depicted in Supplementary Figures (SF1- SF3).

#### Statistical analysis

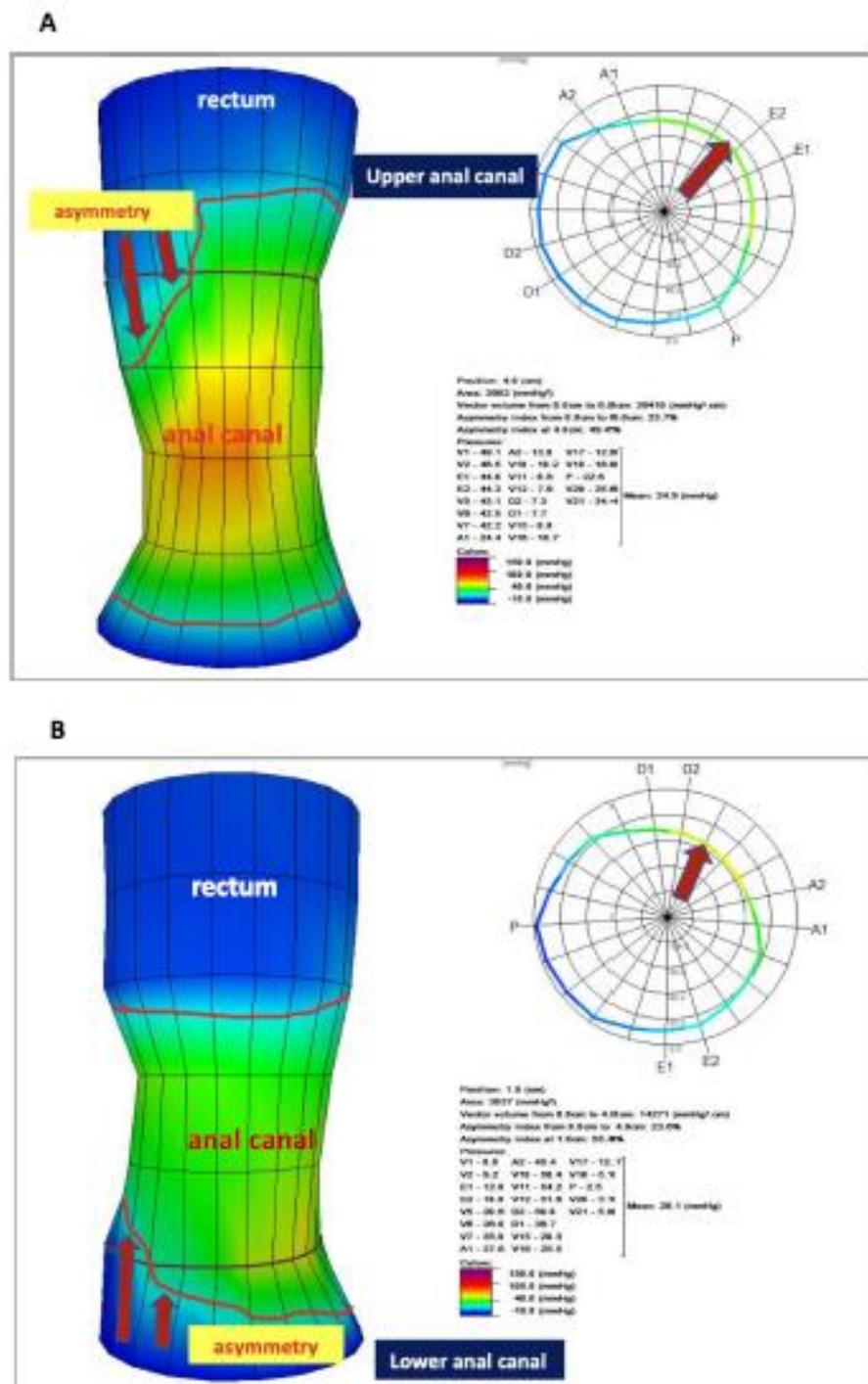
Shapiro-Wilk's method was used to assess normal distribution of data. The unpaired t-test was applied to the difference between normally distributed parameters and the Mann-Whitney U test under univariate analysis for non-normal data. Variables are expressed as mean (standard deviation) and median (interquartile range). The entire normality study database also including range, minimum (min), maximum (max); 95% confidence interval (95% CI), 5th and 95th percentiles are depicted in Supplementary Tables (ST). All  $p < 0.05$  were considered significant. Statistical analyses were performed using the R software version 4.2.2.

Descriptive statistics (mean and median) were used to compare studies of normality under water-perfused HRM.

#### Results

High-resolution manometric values of 50 healthy volunteers are divided by analysis steps according to the London Protocol (LP), expressed and compared by gender as follows: resting, short and long squeeze, cough, push, rectal sensory threshold parameters, and RAIR.

Resting manometric analysis (LP, complementary and 3D parameters) showed no statistically significant difference between genders (Table 1 and ST1-ST2).



**Fig. 1** Example of resting PV. The red arrows show the area of asymmetry in the vectorgram at the upper and lower landmarks of the functional anal canal. Upper asymmetry (a) and lower asymmetry (b) are shown

**Table 1** Resting manometric parameters comparing 25 healthy (female x male)

Resting manometric parameters	Female (25) Mean (SD) Med IQR)		Male (25) Mean (SD) Med(IQR)		<i>p</i>
<b>London Protocol parameter</b>					
Mean maximum pressure (mmHg)	61.1 (16.3)	59.9 [51.9;74.0]	62.8 (14.7)	60.9 [50.7;75.3]	0.71
<b>Complementary parameters</b>					
Mean pressure (mmHg)	38.4 (9.6)	38.9 [30.7;46.0]	42.1 (9.2)	40.0 [35.4;45.1]	0.20
Functional anal canal length (cm)	3.5 (1.0)	3.6 [2.7;4.4]	3.9 (0.8)	3.9 [3.3;4.6]	0.14
<b>3D parameters</b>					
Resting PV (10 <sup>4</sup> mmHg <sup>2</sup> .cm)	2.4 (1.5)	2.0 [1.1;3.3]	2.9 (1.6)	2.6 [1.7;3.6]	0.31
Highest pressure asymmetry (%)	26.3 (9.8)	23.9 [19.3;29.9]	27.3 (9.6)	26.8 [21.1;32.5]	0.72
Lowest pressure asymmetry (%)	27.1 (13.0)	25.4 [19.4;32.4]	23.2 (10.0)	22.6 [17.5;28.2]	0.31

SD Standard deviation, Med Median, IQR Interquartile range, PV Pressure-volume

Evaluating the mean asymmetry of the functional anal canal, based on 3D analysis, we found for all 50 healthy volunteers, for the highest pressure asymmetry, 26.8% ±9.6, and for the lowest pressure asymmetry, 25.1% ±11.6.

Squeeze manometric parameters (Table 2 and ST3-ST4) showed higher pressure in men in the analysis of the maximum incremental pressure squeeze ( $p < 0.05$ ), mean and maximum absolute squeeze pressure ( $p < 0.01$ ), and in the 3D parameters, short and long squeeze PV 1/3 and 2/3 ( $p < 0.01$ ), and endurance PV 3/3 ( $p < 0.05$ ). No statistically significant difference was observed compared to genders analyzing complementary parameters to endurance: FR ( $p = 0.64$ ), FRI ( $p = 0.42$ ), and CS ( $p = 0.24$ ).

Regarding short squeeze symmetry, no difference was observed between genders for the highest pressure asymmetry with 14.9% ±5.3 for all 50 volunteers, however, the lowest pressure asymmetry was higher in females with 18.8±9.2, versus males, 12.9±4.5 ( $p < 0.05$ ).

Evaluating cough manometric parameters (Table 3 and ST5-ST6), the pressure was higher in men analyzing the maximum pressure anal canal ( $p < 0.05$ ), the anal canal PV ( $p < 0.01$ ), as well as the maximum pressure rectum ( $p < 0.01$ ). Complementary parameters (anorectal gradient pressure) and 3D parameters (highest and lowest pressure asymmetry) did not show differences between genders.

Push manometric parameters (Table 4 and ST7-ST8) showed higher pressure in men regarding to maximum pressure anal canal ( $p < 0.05$ ) and maximum pressure rectum ( $p < 0.01$ ). The anal canal relaxation (%) was

higher in women ( $p < 0.05$ ). No difference in gender in rectum-anal gradient pressure.

Rectal sensory thresholds (first sensation volume, desire to defecate volume, and maximum tolerated volume) and RAIR (anal canal relaxation, %) did not show differences comparing men and women (Table 5 and ST9-ST10).

## Discussion

The technological evolution of anorectal manometry under the advent of high resolution combined with the London classification and protocol, similarly to the Chicago Classification [10], has provided in recent years the search for the homogenization of analysis metrics, however, based mostly on studies with solid-state equipment and probes.

The results of our study, reproducing the London Protocol, demonstrate the feasibility and possibility of seeking new metrics to expand the diagnostic armamentarium, under water perfused HRM system, reachable to many countries.

### 3D manometric parameters

The integrated pressurized volume (IPV), using rectum-anal spatiotemporal plot (amplitude, distance, and time) was studied to predict balloon expulsion time (BET) and dyssynergic defecation showing effectiveness [11] thus, searching for metric similarity (mmHg.s.cm) to distal contractile integral (DCI) on the update on esophageal HRM [12]. Corroborating, the 3D pressure-volume analysis of our study (resting, squeeze, and cough), based on the London Protocol, expressed in mmHg<sup>2</sup>.cm, can allow

**Table 2** Squeeze manometric parameters comparing 25 healthy (female x male)

Squeeze manometric parameters	Female (25)		Male (25)		p
	Mean (SD)	Med (IQR)	Mean (SD)	Med (IQR)	
<b>London Protocol parameters</b>					
Maximum incremental pressure squeeze (mmHg); short squeeze	108.7 (42.7)	102.5 [83.6;126.2]	143 (50.5)	146.3 [114.0;168.8]	<0.05
<b>Complementary parameters</b>					
Mean pressure (mmHg); short squeeze	117.0 (40.6)	107.8 [99.6;138.0]	155.1 (39.4)	157.2 [131.6;177.6]	<0.01
Maximum absolute squeeze pressure (mmHg); short squeeze	169.9 (44.0)	168.5 [142.8;183.5]	205.7 (45.2)	211.6 [180.0;239.6]	<0.01
Fatigue rate (mmHg); long squeeze	-74.9 (46.4)	-69.8 [-91.8;-47.5]	-60.5 (77.5)	-71.3 [-95.4;-13.8]	0.64
Fatigue rate index (min); long squeeze	1.6 (2.2)	0.8 [0.6;1.5]	2.0 (4.2)	1.0 [0.7;1.5]	0.42
Capacity to sustain (%); long squeeze	71.60 (14.8)	73.4 [61.0;80.0]	79.80 (22.1)	74.2 [66.9;93.6]	0.24
<b>3D parameters</b>					
Short squeeze PV ( $10^4$ mmHg <sup>2</sup> .cm)	21.0 (13.1)	18.8 [13.5;23.9]	36.2 (16.4)	30.9 [26.0;49.9]	<0.01
Highest-pressure asymmetry (%); short squeeze	15.8 (5.6)	16.0 [10.6;18.1]	14.1 (4.9)	13.5 [10.4;17.2]	0.27
Lowest pressure asymmetry (%); short squeeze	18.8 (9.2)	17.2 [11.4;23.3]	12.9 (4.5)	12.6 [9.7;15.1]	<0.05
Long squeeze PV (1/3) $10^4$ mmHg <sup>2</sup> .cm	11.8 (7.9)	9.9 [7.7;13.7]	19.0 (10.5)	15.4 [12.3;24.8]	<0.01
Long squeeze PV (2/3) $10^4$ mmHg <sup>2</sup> .cm	9.9 (7.2)	7.7 [4.4;13.1]	16.4 (10.5)	12.2 [9.1;24.7]	<0.01
Long squeeze PV (3/3) $10^4$ mmHg <sup>2</sup> .cm	11.8 (18.5)	7.2 [4.0;11.3]	15.1 (10.7)	11.0 [9.1;20.5]	<0.05

SD Standard deviation, Med Median, IQR Interquartile range, PV Pressure-volume  
 Bold values indicate statistically significant ( $p < 0.05$ )

an easier, wider, and more intuitive assessment of the entire anal canal area (mmHg<sup>2</sup>) in its functional length (cm) and asymmetry, compared to the traditional pressure assessment (mmHg). Furthermore, a more accurate topographic representation of the anal canal pressure gradient in 3D has been highlighted for some research in pediatrics compared to 2D manometry which is usually based on a mean pressure [13].

Evaluating 3D pressure-volume in healthy, our study showed no difference between genders at resting ( $p=0.31$ ) as well as mean maximum pressure obtained by LP ( $p=0.71$ ). Analyzing 3D short squeeze and cough

parameters, we found a statistically significant difference ( $p<0.01$ ), higher in men, also evidenced in the respective manometric findings by LP, maximum incremental pressure, and maximum pressure in the anal canal ( $p<0.05$ ).

In addition, we also present a new long squeeze parameter to evaluate incontinence patients, separating into 3 analysis periods of 10 s, using 3D pressure-volume, which can bring more accurate analysis and help to refine the biofeedback therapy, with a statistically significant difference between genders in all periods: 1/3 and 2/3 ( $p<0.01$ ), and 3/3 ( $p<0.05$ ). Comparatively, the complementary manometric parameters findings to endurance, FR

**Table 3** Cough manometric parameters comparing 25 healthy (female x male)

Cough manometric parameters	Female (25)		Male (25)		p
	Mean (SD)	Med (IQR)	Mean (SD)	Med (IQR)	
<b>London Protocol parameters</b>					
Maximum pressure anal canal (mmHg)r	132 (31.6)	134.6 [127.6;155.0]	150.7 (28.8)	150.2 [124.9;171.6]	<0.05
Maximum pressure rectum (mmHg)	65.5 (23.8)	65.0 [47.0;79.3]	87.0 (27.3)	82.2 [72.5;95.5]	<0.01
<b>Complementary parameters</b>					
Anorectal gradient pressure (mmHg)	67.7 (22.1)	62.6 [48.6;83.9]	63.7 (26.8)	63.1 [55.7;71.9]	0.57
<b>3D parameters</b>					
Anal canal PV in cough ( $10^4$ mmHg <sup>2</sup> .cm)	11.0 (4.8)	10.6 [8.3;14.0]	15.1 (5.2)	15.3 [11.6;18.2]	<0.01
Highest pressure asymmetry (%); anal canal	14.4 (5.9)	13.9 [10.0;16.9]	16.0 (6.7)	14.9 [10.8;20.3]	0.39
Lowest pressure asymmetry (%); anal canal	14.7 (4.9)	14.9 [12.6;18.1]	12.5 (4.0)	11.7 [8.9;15.0]	0.08

SD Standard deviation, Med Median, IQR Interquartile range, PV Pressure-volume  
 Bold values indicate statistically significant ( $p < 0.05$ )

**Table 4** Push manometric parameters comparing 25 healthy (female x male)

Push manometric parameters	Female (25)		Male (25)		p
	Mean (SD)	Med (IQR)	Mean (SD)	Med (IQR)	
<b>London Protocol parameters</b>					
Maximum pressure anal canal (mmHg)	47.4 (19.0)	43.9 [35.7;53.9]	61.3 (26.5)	51.3 [46.7;71.1]	<b>&lt;0.05</b>
Maximum pressure rectum (mmHg)	27.9 (20.5)	23.9 [19.0;33.2]	42.5 (18.5)	34.9 [31.1;54.1]	<b>&lt;0.01</b>
<b>Complementary parameters</b>					
Rectum-anal gradient pressure (mmHg)	-16.1 (22.5)	-17.9 [-24.2; -1.5]	-22.9 (13.2)	-20.2 [-31.4; -13.9]	0.20
Anal canal relaxation percent (%)	6.4 (36.0)	10.2 [-22.0;36.4]	-23.7 (54.1)	-5.7 [-48.8;10.2]	<b>&lt;0.05</b>

SD standard deviation, Med Median, IQR Interquartile range  
 Bold values indicate statistically significant ( $p < 0.05$ )

**Table 5** Rectal sensory thresholds and RAIR parameters comparing 25 healthy (female x male)

Rectal sensory thresholds parameters	Mean (SD)	Med (IQR)	p
<b>London Protocol parameters</b>			
<b>First sensation volume (ml)</b>			
Female	22.9 (17.9)	16.0 [10.0;32.0]	0.35
Male	20.7 (20.4)	12.0 [6.0;22.0]	
<b>Desire to defaecate volume(ml)</b>			
Female	38.5 (19.7)	34.0 [23.0;48.0]	0.77
Male	39.2 (24.0)	34.0 [20.0;50.0]	
<b>Maximum tolerated volume(ml)</b>			
Female	141.4 (53.1)	132.0 [106.0;164.0]	0.57
Male	133.4 (44.3)	125.0 [100.0;140.0]	
<b>Complementary parameters</b>			
<b>Anal canal relaxation (%)</b>			
Female	36.8 (15.8)	33.3 [25.7;44.9]	0.70
Male	38.4 (13.9)	39.4 [29.5;45.4]	

SD Standard deviation, Med Median, IQR Interquartile range

(mmHg), FRI (min), and CS (%), showed no differences comparing males and females.

Pressure asymmetry along the axial and circumferential on manometry has been described for healthy adults and children [10, 14]. Furthermore, the assessment of normal asymmetry values within the anal canal (rest and squeeze) and their respective quadrants on 3D HRM can contribute to the investigation of internal and external anal sphincter defects [15], especially when endoanal ultrasound, the gold standard, is not available, with a slight agreement reported by few studies comparing the two methods [15]. Nevertheless, normative data on asymmetry pressure in healthy to determine the functional impact of defects seen under 3D HRM, especially in incontinent patients, are still lacking [16].

We demonstrated our findings of resting and short squeeze anal canal asymmetry in healthy based on 3D

HRM and LP, differentiating for the highest pressure, with no difference comparing genders, and to lowest pressure, which we found higher asymmetry in female evaluating squeeze ( $18.8\% \pm 9.2$ ). Jorge et al. [17] using an 8-channel conventional manometry vectorgram evaluated the highest pressure asymmetry and found no difference to genders at rest, similar to our study, although with different findings ( $7.2\% \pm 2.3$  vs  $26.8\% \pm 9.6$ ) however, differently of our results, in short squeeze, obtained higher asymmetry in female ( $7.1\% \pm 2.5$ ). We did not find HRM studies, based on LP protocol or not, with normal asymmetry range values in healthy adult volunteers for comparison.

Regarding push maneuvers, we did not explore 3D parameters as useful markers to differentiate pelvic dys-synergia or predict BET as studied with IPV [11], due to the imprecise delimitation of component extension of the rectal ampulla and anal canal and their 3D manometric dynamic interactions found, constituting a gap of our results. Our complementary parameters findings showed negative values of rectum-anal gradient without rectal distension and no difference to gender, and evaluating anal canal relaxation we found in the men group a lowest and negative value ( $p < 0.05$ ), whose potential explanations have been discussed for previous studies [6, 18], emphasizing that the search for another manometric marker to constipated seems relevant.

Our study has some limitations, such as the relatively small sample size, to a certain extent due to the COVID-19 pandemic social contact restrictions, especially enforced in healthcare facilities, and the lack of stratification of analyzes by age group, parity, or body mass index. The novel 3D parameters findings ( $10^4 \text{ mmHg}^2 \cdot \text{cm}$ ) presented based on pressure-volume, according to the LP standardization steps, as well as the anal canal asymmetry findings, need further studies with larger dataset evaluating healthy volunteers to be validated as well as for disease comparisons, especially incontinent patients,

**Table 6** Comparison of water-perfused HRM manometric parameters studies

Manometric parameters	Present article (channel = 36) London Protocol	Dashmukh et al. <sup>19</sup> (channel = 20)	Vierbig et al. <sup>20</sup> (channel = 24)	Rasjjeff et al. <sup>21</sup> (channel = 10)
<b>Resting manometric parameters</b>				
<b>Mean maximum pressure(mmHg)</b>				
<b>Female</b>	n = 25	n = 29	n = 30	n = 40
Mean(SD)	61.1(16.3)			64.0
Med(IQR)	59.9(51.9;74.0)	94.0(48.0;117.0)		
5th; 95th	[31.9;77.9]			[34.0;101.0]
<b>Male</b>	n = 25	n = 64	n = 20	n = 20
Mean (SD)	62.8 (14.7)			67.0
Med (IQR)	60.9(50.7;75.3)	88.0(33.0;132.0)		
5th; 95th	[43.0;86.4]			[40.0;116.0]
<b>Mean pressure (mmHg)</b>				
<b>Female</b>				
Mean (SD)	38.4(9.6)		79.8(4.0)	
Med (IQR)	38.9(30.7;46.0)			
<b>Male</b>			72.20(3.0)	
Mean (SD)	42.1 (9.2)			
Med (IQR)	40.0(35.4;45.1)			
<b>Functional anal canal length (cm)</b>				
<b>Female</b>				
Mean(SD)	3.5(1.0)		3.0(0.1)	
Med(IQR)	3.6(2.7;4.4)	1.5(1.0;3.2)		
<b>Male</b>			3.3(0.1)	
Mean (SD)	3.9 (0.8)			
Med (IQR)	3.9(3.3;4.6)	2.5(1.1;3.8)		
<b>Squeeze manometric parameters</b>				
<b>Maximum incremental pressure(mmHg)</b>				
<b>Female</b>				
Mean(SD)	108.7(42.7)			105.0
Med(IQR)	102.5(83.6;126.2)	66.0(10.0;160.0)		
5th; 95th	[64.5;178.8]			[27.0;188.0]
<b>Male</b>				
Mean (SD)	143(50.5)			177.0
Med (IQR)	146.3(114.0;168.8)	90.0(32.0;150.0)		
5th; 95th	[64.7;216.2]			[36.0;305.0]
<b>Maximum absolute squeeze pressure(mmHg)</b>				
<b>Female</b>				
Mean(SD)	169.9 (44.0)		170.7(8.0)	
Med(IQR)	168.5(142.8;183.5)	147.0(83.0;259.0)		
<b>Male</b>			229.50(17.0)	
Mean (SD)	205.7(45.2)			
Med (IQR)	211.6(180.0;239.6)	165.0(90.0;377.0)		
<b>Cough manometric parameters</b>				
<b>Maximum incremental pressure(mmHg)</b>				
<b>Female</b>				
Mean(SD)				79.0
Med(IQR)				
5th; 95th				[28.0;136.0]

**Table 6** (continued)

Manometric parameters	Present article (channel – 36) London Protocol	Deshmukh et al. <sup>19</sup> (channel – 20)	Vierbig et al. <sup>20</sup> (channel – 24)	Rasijeff et al. <sup>21</sup> (channel – 10)
<b>Male</b>				
Mean (SD)				91.0
Med (IQR)				
5th; 95th				[29.0;152.0]
<b>Push manometric parameters</b>				
<b>Maximum pressure anal canal(mmHg)</b>				
<b>Female</b>				
Mean(SD)	47.4 (19.0)			
Med(IQR)	43.9[35.7;53.9]	63.0[18.0-100.0]		
<b>Male</b>				
Mean (SD)	61.3 (26.5)			
Med(IQR)	51.3[46.7;71.1]	82.0[36.0-170.0]		
<b>Maximum pressure rectum(mmHg)</b>				
<b>Female</b>				
Mean(SD)	27.9(20.5)			
Med(IQR)	23.9[19.0;33.2]	54.0[26.0-117.0]		
<b>Male</b>				
Mean (SD)	42.5 (18.5)			
Med (IQR)	34.9 [31.1;54.1]	70.0[34.0-133.0]		
<b>Rectum-anal gradient pressure(mmHg)</b>				
<b>Female</b>				
Mean(SD)	-16.1(22.5)			
Med(IQR)	-17.9[-24.2; -1.5]	6.0[-39.0;51.0]		
<b>Male</b>				
Mean (SD)	-22.9 (13.2)			
Med (IQR)	-20.2[-31.4; -13.9]	-6.0[-78.0;66.0]		
<b>Anal canal relaxation (%)</b>				
<b>Female</b>				
Mean(SD)	6.4 (36.0)			
Med(IQR)	10.2[-22.0;36.4]	42.0[-24.0;80.0]		
<b>Male</b>				
Mean (SD)	-23.7(54.1)			
Med (IQR)	-5.7[-48.8;10.2]	16.0[-38.0;53.0]		
<b>Rectal sensory thresholds parameters and RAIR</b>				
<b>First sensation volume(ml)</b>				
<b>Female</b>				
Mean(SD)	22.9(17.9)		31.0(1.2)	
Med(IQR)	16.0 [10.0;32.0]	30.0 [10.0;80.0]		
<b>Male</b>				
Mean(SD)	20.70(20.40)		43.0(4.8)	
Med(IQR)	12.0[6.0;22.0]	40.0[10.0;170]		
<b>Desire to defaecate volume(ml)</b>				
<b>Female</b>				
Mean(SD)	38.5(19.70)		100.0(7.0)	
Med(IQR)	34.0[23.0;48.0]	90.0[50.0;170.0]		
<b>Male</b>				
Mean(SD)	39.20(24.0)		102.0(9.4)	
Med(IQR)	34.0 [20.0;50.0]	105.0[40.0;250.0]		

**Table 6** (continued)

Manometric parameters	Present article (channel – 36) London Protocol	Deshmukh et al. <sup>19</sup> (channel – 20)	Vierbig et al. <sup>20</sup> (channel – 24)	Rasijeff et al. <sup>21</sup> (channel – 10)
<b>Maximum tolerated volume(ml)</b>				
<b>Female</b>				
Mean(SD)	141.4(53.10)		162.0(10.9)	
Med(IQR)	132.0[106.0;164.0]	140.0[80.0;270.0]		
<b>Male</b>				
Mean(SD)	133.4(44.3)		167.0(9.8)	
Med(IQR)	125.0[100.0;140.0]	160.0[80.0;310]		
<b>Anal canal relaxation (%)</b>				
<b>Female</b>				
Mean(SD)	36.8 (15.8)			
Med(IQR)	33.3 [25.7;44.9]	44.0[17.0;80.0]		
<b>Male</b>				
Mean(SD)	38.4 (13.9)			
Med(IQR)	39.4 [29.5;45.4]	49.5[0.0;87.0]		

SD Standard deviation, Med Median, IQR Interquartile range, n volunteers

to determine the real impact as a contributory diagnostic tool.

#### Studies comparison of healthy volunteers under perfusional high-resolution system

The comparison of water-perfused HRM manometric parameters studies [19–21] by gender and separated by analyzes (rest, squeeze, cough, push, rectal sensory thresholds, and RAIR) are depicted in Table 6.

Most published research have utilized solid-state (SS) HRM [10]. SS HRM advantages over perfusional HRM have been highlighted supported by greater sensor sensitivity to rapid pressure change thus emphasizing the distinction of normality manometric values and consequently, they should not be interchangeable between different equipment and catheters [21]. Furthermore, despite the time proposed by LP, 10 to 12 minutes for the procedure, the presence of local wetness, inherent for perfusional system, as well as the number of sensors and water infusion rate (ml/min) used, must also be considered in the results obtained.

Comparing healthy volunteers' studies under a perfusional high-resolution system, we aimed to find equivalent points and similarities comparable to relevant solid-state studies, which may contribute to the anorectal scientific research scenario. The paper comparisons used consolidated descriptive statistics, means and respective confidence intervals (5th and 95th percentiles), medians, and interquartile range, depending on the data presented. However, for interpretive homogenization, we found some methodological differences from the London Protocol and data acquisition that may have influenced the comparison

as well as different channel probes (10 to 36) and samples. In addition, more advanced statistical analyzes were not possible once they would require original data from other studies, as well as a database equivalent to running comparison methods parametric or non-parametric tests, thus we only inferred with these data a statistical tendency to the difference between all manometric parameters studied for all articles.

#### Conclusion

Further comparative studies in healthy based on the London Protocol under a water perfusion high-resolution system may allow, especially in those countries where solid-state equipment is not available, reproducibility and dataset expansion to disease comparisons research. Nevertheless, the regionalization of certain manometric findings can also be verified and must be consider, similar to SS system comparisons, depending on the potential impact of different software and configurations probes in use as well as technical protocols.

Furthermore, 3D HRM can provide complementary and more accurate data for understanding the physiology and pathophysiology mechanism of anorectal disorders and contribute to tailored therapy, thus additional and broader investigation will be important to support this.

#### Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12876-024-03207-w>.

Supplementary Material 1.

**Authors' contributions**

Alexandre Anafalos conceptualized and designed the research, recruited volunteers, performed the exams, interpreted the data and wrote the manuscript; Carlos Augusto Real Martinez reviewed the research design and the manuscript; Claudio Saddy Rodrigues Coy reviewed the research design and the manuscript.

**Funding**

The authors had no funding to the present research.

**Availability of data and materials**

All data are provided in the manuscript and data files, with corresponding figures and tables attached, as well as in supplementary information (supplementary figures and tables) attached.

**Declarations****Ethics approval and consent to participate**

The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of State University of Campinas (UNICAMP- São Paulo, Brazil). Informed consent was obtained of all participants and no identifiable data present.

**Consent for publication**

Not applicable, no identifiable data present.

**Competing interests**

The authors declare no competing interests.

**Author details**

<sup>1</sup>Department of Surgery, FCM, State University of Campinas-UNICAMP, Campinas, SP, Brazil.

Received: 30 December 2023 Accepted: 18 March 2024

Published online: 04 April 2024

**References**

- Carrington EV, Heinrich H, Knowles CH, All members of the International Anorectal Physiology Working Group, et al. The International anorectal physiology working group (IAPWG) recommendations: Standardized testing protocol and the London classification for disorders of anorectal function. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(1):e13679. <https://doi.org/10.1111/nmo.13679>. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31407463; PMCID: PMC6923590.
- Scott SM, Carrington EV. The London Classification: Improving Characterization and Classification of Anorectal Function with Anorectal Manometry. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(11):55. <https://doi.org/10.1007/s11894-020-00793-z>. PMID: 32935278; PMCID: PMC7497505.
- Jones MP, Post J, Crowell MD. High-resolution manometry in the evaluation of anorectal disorders: a simultaneous comparison with water-perfused manometry. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(4):850–5. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01069.x>. PMID: 17397410.
- Lee TH, Bharucha AE. How to Perform and Interpret a High-resolution Anorectal Manometry Test. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22(1):46–59. <https://doi.org/10.5056/jnm15168>. PMID: 26717931; PMCID: PMC4699721.
- Carrington EV, Brokjaer A, Craven H, et al. Traditional measures of normal anal sphincter function using high-resolution anorectal manometry (hRAM) in 115 healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(5):625–35. <https://doi.org/10.1111/nmo.12307>. Epub 2014 Mar 13. PMID: 24628873.
- Bellini M, Chiaroni G. Staying in hRAM's Way: Tweaking the London Classification for Disorders of Anorectal Function. *Dig Dis Sci*. 2022;67(3):748–9. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-06995-3>. Epub 2021 May 4. PMID: 33939155.
- Marcello PW, Barrett RC, Collier JA, et al. Fatigue rate Index as a new measurement of external sphincter function. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(3):336–43. <https://doi.org/10.1007/BF02237488>. PMID: 9514429.
- Bilal S, Pfaffer J. Anorectal manometry: are fatigue rate and fatigue rate Index of any clinical importance? *Tech Coloproctol*. 2005;9(3):225–8. <https://doi.org/10.1007/s10151-005-0232-3>. Epub 2005 Nov 21. PMID: 16328124.
- Saad LH, Coy CS, Fagundes JJ, Artyzono Mde L, Shoji N, Góes JR. Quantificação da função esfinteriana pela medida da capacidade de sustentação

da pressão de contração voluntária do canal anal [Sphincteric function quantification by measuring the capacity to sustain the squeeze pressure of the anal canal]. *Arq Gastroenterol*. 2002;39(4):233–9. Portuguese. <https://doi.org/10.1590/s0004-28032002000400005>. Epub 2003 Jul 16. PMID: 12870082.

- Dimming PG, Carrington EV, Scott SM. The use of colonic and anorectal high-resolution manometry and its place in clinical work and in research. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(12):1693–708. <https://doi.org/10.1111/nmo.12632>. Epub 2015 Jul 30. PMID: 26224550.
- Seo M, Joo S, Jung KW, et al. A high-resolution anorectal manometry parameter based on integrated pressurized volume: a study based on 204 male patients with constipation and 26 controls. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(9):e13376. <https://doi.org/10.1111/nmo.13376>. Epub 2018 May 24. PMID: 29797379.
- Schlottmann F, Herbella FA, Patti MG. Understanding the Chicago Classification: From Tracings to Patients. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(4):487–94. <https://doi.org/10.5056/jnm17026>. PMID: 28866876; PMCID: PMC5628980.
- Ambartsurmyan L, Shaffer M, Carlin K, Nurko S. Comparison of longitudinal and radial characteristics of intra-anal pressures using 3D high-definition anorectal manometry between children with anorectal malformations and functional constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(2):e13971. <https://doi.org/10.1111/nmo.13971>. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32902923.
- Banaszuk M, Banaszkołowicz A, Dzekiewicz M, Zaleski A, Albrecht P. Values from Three-dimensional High-resolution Anorectal Manometry Analysis of Children Without Lower Gastrointestinal Symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(7):993–1000.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.01.008>. Epub 2016 Jan 25. PMID: 26820403.
- Carrington EV, Scott SM, Bharucha A, International Anorectal Physiology Working Group and the International Working Group for Disorders of Gastrointestinal Motility and Function, et al. Expert consensus document: advances in the evaluation of anorectal function. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(5):309–23. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2018.27>. Epub 2018 Apr 11. PMID: 29636555; PMCID: PMC6028941.
- Heinrich H, Misselwitz B. High-resolution anorectal manometry - new insights in the diagnostic assessment of functional anorectal disorders. *Vsc Med*. 2018;34(2):134–9. <https://doi.org/10.1159/000488611>. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29888243; PMCID: PMC5981680.
- Jorge JM, Haber-Gama A. The value of sphincter asymmetry index in anal incontinence. *Int J Colorectal Dis*. 2000;15(5–6):303–10. <https://doi.org/10.1007/s003840000249>. PMID: 11151434.
- Oblizajek NR, Gandhi S, Sharma M, et al. Anorectal pressures measured with high-resolution manometry in healthy people—Normal values and asymptomatic pelvic floor dysfunction. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(7):e13597. <https://doi.org/10.1111/nmo.13597>. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30957382; PMCID: PMC6559859.
- Deshmukh R, Shukla A, Chandrani S, et al. Normal Values of High-resolution Anorectal Manometry of Healthy Indians. *J Neurogastroenterol Motil*. 2022;28(3):401–8. <https://doi.org/10.5056/jnm21107>. PMID: 35799233; PMCID: PMC9274462.
- Vebløg RG, Franco JTY, Araujo SV, Gualberto D. Water-perfused high-resolution anorectal manometry (hRAM-WP): the first Brazilian study. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(1):41–6. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.20180000-38>. Epub 2018 Aug 6. PMID: 30088530.
- Rasloff AMP, Withers M, Burke JM, Jackson W, Scott SM. High-resolution anorectal manometry: A comparison of solid-state and water-perfused catheters. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(11):e13124. <https://doi.org/10.1111/nmo.13124>. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28639425.

**Publisher's Note**

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.