

## Comparison of the effectiveness of polyethylene glycol 4000 without electrolytes and magnesium hydroxide in the treatment of chronic functional constipation in children

*Comparação da efetividade entre polietilenoglicol 4000 sem eletrólitos e hidróxido de magnésio no tratamento da constipação intestinal crônica funcional em crianças*

Patricia Boechat Gomes<sup>1</sup>, Marco Antônio Duarte<sup>2</sup>, Maria do Carmo Barros de Melo<sup>2</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Comparar a efetividade de dois medicamentos: hidróxido de magnésio e polietilenoglicol 4000 sem eletrólitos no tratamento da constipação intestinal crônica funcional em crianças.

**Métodos:** Trinta e oito crianças foram divididas, por processo randômico, em dois grupos para uso de polietilenoglicol 4000 sem eletrólitos ou de hidróxido de magnésio. As crianças foram acompanhadas em consultas periódicas até completarem 6 meses de tratamento. Em todas as consultas, foram investigados: consistência das fezes, frequência evacuatória, presença de escape fecal, dor abdominal, esforço evacuatório e aceitação desses fármacos.

**Resultados:** Dezessete crianças fizeram uso de polietilenoglicol, e 21 utilizaram o hidróxido de magnésio. Houve melhora clínica de todas as variáveis nos dois grupos, sem diferenças com significância estatística. Todas as crianças aceitaram o polietilenoglicol, enquanto 42,9% recusaram o hidróxido de magnésio.

**Conclusão:** Não houve diferença de efetividade no tratamento da constipação intestinal entre esses dois laxantes. Entretanto, a melhor aceitação do polietilenoglicol, por ser inodoro e insípido, torna-o melhor opção no tratamento da constipação intestinal crônica funcional.

*J Pediatr (Rio J). 2011;87(1):24-28: Tratamento, criança, constipação intestinal.*

### Introdução

A constipação intestinal crônica funcional (CICF) é uma doença de alta prevalência na população infantil<sup>1-3</sup>. O tratamento é difícil<sup>1</sup>, incluindo mudanças biopsicossociais e uso prolongado de medicamentos<sup>1,4-7</sup>. A taxa de sucesso é pequena e a recorrência de sintomas é grande<sup>1,5,7</sup>. Muitas crianças iniciam a adolescência ainda com esse problema<sup>2,8</sup>.

### Abstract

**Objective:** To compare the effectiveness of two drugs, polyethylene glycol 4000 without electrolytes and magnesium hydroxide, in the treatment of chronic functional constipation in children.

**Methods:** Thirty-eight children were randomly assigned to either of two groups, polyethylene glycol 4000 without electrolytes or magnesium hydroxide. The children were followed through periodic appointments until they reached 6 months of treatment. In each medical appointment the following aspects were evaluated: stool consistency, frequency of bowel movements, fecal incontinence, abdominal pain, straining and acceptance of the drugs.

**Results:** Seventeen children made use of polyethylene glycol and twenty-one received magnesium hydroxide. All variables analyzed improved for both groups, with no statistically significant differences. All children accepted polyethylene glycol, while 42.9% refused magnesium hydroxide.

**Conclusion:** The two laxatives showed no difference in effectiveness for the treatment of constipation. However, due to its better acceptance, because it is odorless and tasteless, polyethylene glycol proved to be a better option for treating chronic functional constipation.

*J Pediatr (Rio J). 2011;87(1):24-28: Treatment, children, constipation.*

A abordagem da CICF em pediatria é baseada principalmente em consensos<sup>1</sup> e na experiência de especialistas<sup>4,6,7,9</sup>. O tratamento tem sido motivo de controvérsias em relação à utilização prolongada de laxativos, sem evidências que indiquem seu uso rotineiro<sup>1,10,11</sup>. O número de estudos randomizados e controlados, alguns com placebo, é restrito<sup>11</sup>.

1. Mestre, Saúde da Criança e do Adolescente. Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG.

2. Doutor. Professor associado, Membro, Setor de Gastroenterologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, UFMG, Belo Horizonte, MG.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

**Como citar este artigo:** Gomes PB, Duarte MA, de Melo MC. Comparison of the effectiveness of polyethylene glycol 4000 without electrolytes and magnesium hydroxide in the treatment of chronic functional constipation in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(1):24-28.

Artigo submetido em 23.07.10, aceito em 06.10.10.

doi:10.2223/JPED.2051

Os principais laxativos utilizados para o tratamento são o hidróxido de magnésio, a lactulose e o óleo mineral<sup>1</sup>. Mais recentemente, o polietilenoglicol (PEG) vem sendo citado como opção terapêutica<sup>12-27</sup> na CICF em pediatria.

O PEG é um laxativo osmótico, minimamente absorvido, disponível com os pesos moleculares 3.350 e 4.000 dáltons, com ou sem adição de eletrólitos<sup>12,13,23</sup>. O PEG sem eletrólitos diferencia-se dos outros laxativos utilizados por ser insípido e inodoro<sup>16,19,23-26</sup>.

Vários estudos randomizados comparam o PEG com outros laxativos (hidróxido de magnésio e lactulose) ou placebo<sup>12-19</sup>. Candy & Belsey<sup>22</sup> realizaram uma revisão sistemática desses estudos e concluíram que esse fármaco é de melhor aceitação. Alguns trabalhos mostram que se trata também de medicamento de primeira escolha<sup>12,16,20,21</sup>. Loening-Baucke & Pashankar<sup>14</sup> demonstram taxas de aceitação de 95 e 65%, respectivamente, comparando PEG e hidróxido de magnésio, por um período de 12 meses, para o tratamento da CICF.

O objetivo deste estudo foi comparar a efetividade do PEG 4.000 sem eletrólitos e do hidróxido de magnésio no tratamento da CICF de crianças.

## Métodos

Os dados foram coletados entre julho de 2007 e novembro de 2008, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Todas as crianças incluídas no estudo eram provenientes de encaminhamentos ao setor de gastroenterologia pediátrica. Critérios de inclusão: idade entre 1 e 15 anos; história de CICF segundo Roma III: presença de pelo menos dois dos seguintes critérios antes do diagnóstico (por no mínimo 1 mês em crianças menores de 4 anos<sup>28</sup>, ou por 2 meses em crianças maiores de 4 anos<sup>29</sup>): duas ou menos evacuações por semana; pelo menos um episódio de incontinência fecal por semana; história de postura retentiva (maiores de 4 anos); dor abdominal; presença de grande massa fecal no reto; e história de eliminação de fezes de grande diâmetro, que podem obstruir o vaso sanitário. Foram excluídas as crianças com constipação intestinal de causa orgânica, com problemas neurológicos e com cirurgias prévias do aparelho digestório.

Neste ensaio clínico randomizado não mascarado, foram estudadas 38 crianças, divididas em dois grupos por processo randômico. O tamanho da amostra foi estimado considerando-se as proporções de aceitação entre o PEG e o hidróxido de magnésio nos 10 primeiros pacientes<sup>30</sup>.

Na primeira consulta, foram determinados: frequência evacuatória, escape fecal, esforço evacuatório, dor abdominal e características das fezes segundo a escala visual de Bristol<sup>5</sup>. Nesta escala, as fezes são classificadas por sete desenhos que variam de acordo com a consistência e aspecto.

Foram prescritas as doses iniciais de 1 mL/kg/dia para o hidróxido de magnésio (dose máxima de 3 mL/kg/dia, até 60 mL/dia) e 0,5 g/kg/dia para o PEG (dose máxima de 1,5 g/kg/dia, até 48 g/dia).

Na segunda avaliação, realizada após 15 dias, foram observados: período entre início do medicamento e ocor-

rência de evacuações mais do que três vezes por semana e período entre início do medicamento e ocorrência de fezes de consistência pastosa (Bristol 4 e 5)<sup>5</sup>. As outras três avaliações aconteceram com intervalos de 60 dias, em que eram observados: características das fezes (Bristol)<sup>5</sup>, frequência evacuatória (número de evacuações/semana), dor abdominal, esforço evacuatório, escape fecal e aceitação do fármaco. Em todas as consultas, os cuidadores traziam um diário com informações sobre frequência das evacuações, doses administradas e ocorrência de escape fecal. A aceitação da medicação foi avaliada pelo número de envelopes que continham o PEG e pelo volume prescrito de hidróxido de magnésio comparado ao número de frascos consumidos. Todas as avaliações foram realizadas pelo mesmo pesquisador.

O insucesso da intervenção terapêutica era considerado quando ocorria não aceitação, vômitos no momento de administração ou ausência de melhora da frequência evacuatória e/ou manutenção de fezes tipo 1, 2 ou 3 de Bristol<sup>5</sup> com doses máximas do medicamento utilizado, desde o primeiro retorno.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG (Parecer 240/07), registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) sob número 0240.0.203.000.07. O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pelos cuidadores e/ou pacientes.

Os testes qui-quadrado e o de Fisher foram utilizados para a comparação da frequência entre as variáveis, e o *t* de Student, para as médias<sup>30</sup>. Considerou-se ausência de significância estatística quando a comparação entre os dados mostrou  $\alpha$  (bicaudal)  $\geq 0,05$ . O tamanho da amostra foi calculado considerando comparações entre proporções<sup>30</sup>.

A Tabela 1 mostra as características da amostra no início do tratamento.

## Resultados

Vinte e sete crianças completaram os 6 meses de acompanhamento. Das que utilizaram o PEG, 15 chegaram ao final do estudo (2 perdas). Três apresentaram melhora no 4º mês de intervenção e foram acompanhadas até o 6º mês sem uso do medicamento. No grupo do hidróxido de magnésio, 9 crianças apresentaram insucesso no tratamento (5 por vômitos e 4 por recusa persistente do fármaco).

A Tabela 2 mostra os resultados na consulta após 15 dias de início do tratamento.

A comparação entre consistência das fezes, frequência evacuatória, presença de escape fecal, dor abdominal e esforço evacuatório, além da aceitação do medicamento, considerando 2, 4 e 6 meses, está descrita na Tabela 3. A aceitação do PEG foi melhor, com significância estatística no 2º, 4º e 6º mês. As características das evacuações também foram melhores no 4º mês de avaliação nas crianças que fizeram uso do PEG.

A dose média utilizada foi 0,6±0,2 g/kg/dia para o PEG e 1,3±0,7 mL/kg/dia para o hidróxido de magnésio, com coeficiente de variação de 33 e 54%, respectivamente.

**Tabela 1** - Comparação entre os grupos de crianças avaliadas

Variável	PEG (n = 17)	H Mg (n = 21)	p
Idade (média ± DP)	4,37±2,78	5,05±3,11	0,478
Masculino (%)	58,8	61,9	0,847
Frequência evacuatória em dias/semana (média ± DP)	2±1,58	1,33±0,77	0,125
Fezes tipo 1, 2 ou 3 da escala de Bristol <sup>5</sup> (%)	88,2	95,2	0,577
Dor abdominal (%)	64,7	85,7	0,249
Esforço evacuatório (%)	94,1	100	0,447
Escape fecal (%)	52,9	38	0,360

DP = desvio padrão; H Mg = hidróxido de magnésio; PEG = polietilenoglicol 4000 sem eletrólitos.

**Tabela 2** - Comparação entre consistência fecal e frequência evacuatória após 15 dias

Variável	PEG (n = 17)	H Mg (n = 21)	p
Tempo entre início do medicamento (dias) e fezes tipo 4 ou 5 na escala de Bristol <sup>5</sup> (média ± DP)	3,0±2,2	5,4±3,18	0,013
Tempo entre início do medicamento (dias) e frequência evacuatória ≥ 3 vezes por semana (média ± DP)	3,71±2,44	3,5±3,11	0,830

DP = desvio padrão; H Mg = hidróxido de magnésio; PEG = polietilenoglicol 4000 sem eletrólitos.

**Tabela 3** - Resultados apresentados na evolução do tratamento

Variável/tempo	PEG	H Mg	p
Fezes tipo 4 ou 5 na escala de Bristol <sup>5</sup> (%)			
2 meses	94,1	53,3	0,061
4 meses	100	69,2	0,026
6 meses	80	75	0,217
Frequência evacuatória em dias/semana (média ± DP)			
2 meses	5±1,56	4,31±1,89	0,217
4 meses	5,59±1,37	4,77±1,53	0,135
6 meses	5,75±1,6	4,92±1,51	0,203
Escape fecal (%)			
2 meses	23,5	13,3	0,461
4 meses	23,5	15,33	0,850
6 meses	6,6	0	0,362
Dor abdominal (%)			
2 meses	47	40	0,688
4 meses	35,2	30,7	0,794
6 meses	20	16,6	0,825
Esforço evacuatório (%)			
2 meses	11,7	26,6	0,281
4 meses	5,8	7,6	0,844
6 meses	0	8,3	0,255
Boa aceitação do medicamento (%)			
2 meses	94,1	26,6	0,001
4 meses	94,1	53,8	0,025
6 meses	91,6	33,3	0,001

DP = desvio padrão; H Mg = Hidróxido de Magnésio; PEG = polietilenoglicol.

## Discussão

O tratamento da CICF é multifatorial e envolve várias etapas. O uso prolongado de laxativos é uma dessas etapas, no entanto, as opções terapêuticas são restritas. Os medicamentos atualmente utilizados não têm boa aceitação<sup>1</sup>.

Não encontramos diferença entre os grupos no que se refere à consistência das fezes, frequência e esforço evacuatório, redução do número de episódios de escape fecal e dor abdominal. Esses achados são citados em estudos randomizados quando comparam o PEG ao hidróxido de magnésio ou à lactulose<sup>12-19</sup>. Pijpers et al.<sup>11</sup> questionam a influência do PEG sobre a frequência evacuatória.

O PEG, no presente estudo, propiciou a melhora da consistência das fezes de forma mais rápida que o hidróxido de magnésio, o que pode diminuir a ansiedade dos pais e os episódios dolorosos ao evacuar. Não encontramos achados semelhantes na literatura.

A dose média do PEG que encontramos foi próxima à encontrada por Loening-Baucke & Pashankar<sup>14</sup> estudando o PEG 3350. A variabilidade da dose foi menor do que a do grupo que usou hidróxido de magnésio. Isso permite que a melhor resposta terapêutica seja conseguida em menor tempo.

Durante a investigação, ocorreram duas perdas de crianças que usaram o PEG. Esse fato não influenciou a objetividade estatística do teste de comparação entre proporções: o tamanho da amostra para avaliar a aceitação das drogas foi estimado em 14 crianças por grupo.

Neste estudo, foi utilizada amostra de conveniência. O tipo, a frequência e os escapes fecais, além da dor abdominal e do esforço evacuatório, apresentaram frequência de magnitude muito próximas. Para que a hipótese nula fosse rejeitada seriam necessários, em média, 476 pacientes por grupo, portanto, esses resultados devem ser avaliados como dados secundários. A diferença entre a aceitação dos dois fármacos foi significativa. Neste caso, 14 ou mais pacientes por grupo não comprometem a objetividade estatística<sup>30</sup>.

Encontramos melhor aceitação do PEG em relação ao hidróxido de magnésio. No grupo que utilizou o hidróxido de magnésio, 42,9% precisaram interromper o uso por recusa persistente ou vômitos. Não houve recusa das crianças que utilizaram o PEG. Esses dados são semelhantes aos encontrados em estudos randomizados<sup>12-19</sup>.

Em conclusão, o hidróxido de magnésio e o PEG sem eletrólitos são efetivos, mas este propicia melhor adesão ao tratamento. A dose média que encontramos vem confirmar as citadas nos ensaios clínicos randomizados<sup>12-19</sup>, com variabilidade menor no PEG, o que torna a terapêutica mais fácil e exequível, devido a não influência de sabor.

## Referências

1. Constipation Guideline Committee of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Evaluation and treatment of constipation in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43:e1-13.
2. van den Berg MM, Benninga MA, Di Lorenzo C. *Epidemiology of childhood constipation: a systematic review.* *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2401-9.
3. Morais MB, Maffei HV. *Constipação intestinal.* *J Pediatr (Rio J).* 2000;76 Suppl 1:S147-56.
4. Biggs WS, Dery WH. *Evaluation and treatment of constipation in infants and children.* *Am Fam Physician.* 2006;73:469-77.
5. Candy DC, Edwards D. *The management of chronic constipation.* *Curr Paediatr.* 2003;13:101-6.
6. Liem O, Di Lorenzo C, Taminiu JA, Mousa HM, Benninga MA. *Current treatment of childhood constipation.* *Ann Nestlé (Engl).* 2007;65:73-9.
7. Youssef NN, Di Lorenzo C. *Childhood constipation: evaluation and treatment.* *J Clin Gastroenterol.* 2001;33:199-205.
8. van Ginkel R, Reitsma JB, Buller HA, van Wijk MP, Taminiu JA, Benninga MA. *Childhood constipation: longitudinal follow-up beyond puberty.* *Gastroenterology.* 2003;125:357-63.
9. Benninga MA, Voskuil WP, Taminiu JA. *Childhood constipation: is there new light in the tunnel?* *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:448-64.
10. Price KJ, Elliott TM. *What is the role of stimulant laxatives in the management of childhood constipation and soiling?* *Cochrane Database Syst Rev.* 2001:CD002040.
11. Pijpers MA, Tabbers MM, Benninga MA, Berger MY. *Currently recommended treatments of childhood constipation are not evidence based: a systematic literature review on the effect of laxative treatment and dietary measures.* *Arch Dis Child.* 2009;94:117-31.
12. Voskuil W, de Lorijn F, Verwijs W, Hogeman P, Heijmans J, Mäkel W, et al. *PEG 3350 (Transipeg) versus lactulose in the treatment of childhood functional constipation: a double blind, randomised, controlled, multicentre trial.* *Gut.* 2004;53:1590-4.
13. Dupont C, Leluyer B, Maamri N, Morali A, Joye JP, Fiorini JM, et al. *Double-blind randomized evaluation of clinical and biological tolerance of polyethylene glycol 4000 versus lactulose in constipated children.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41:625-33.
14. Loening-Baucke V, Pashankar DS. *A randomized, prospective, comparison study of polyethylene glycol 3350 without electrolytes and milk of magnesia for children with constipation and fecal incontinence.* *Pediatrics.* 2006;118:528-35.
15. Nurko S, Youssef NN, Sabri M, Langseder A, McGowan J, Cleveland M, et al. *PEG 3350 in the treatment of childhood constipation: a multicenter, double-blinded, placebo-controlled trial.* *J Pediatr.* 2008;153:254-61.
16. Gremse DA, Hixon J, Crutchfield A. *Comparison of polyethylene glycol 3350 and lactulose for treatment of chronic constipation in children.* *Clin Pediatr (Phila).* 2002;41:225-9.
17. Rendeli C, Ausili E, Tabacco F, Focarelli B, Pantanella A, Di Rocco C, et al. *Polyethylene glycol 4000 vs. lactulose for the treatment of neurogenic constipation in myelomeningocele children: a randomized-controlled clinical trial.* *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:1259-65.
18. Thomson MA, Jenkins HR, Bisset WM, Heuschkel R, Kalra DS, Green MR, et al. *Polyethylene glycol 3350 plus electrolytes for chronic constipation in children: a double blind placebo controlled, crossover study.* *Arch Dis Child.* 2007;92:996-1000.
19. Candy DC, Edwards D, Geraint M. *Treatment of faecal impaction with polyethylene glycol plus electrolytes (PEG + E) followed by a double-blind comparison of PEG + E versus lactulose as maintenance therapy.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43:65-70.
20. Youssef NN, Peters JM, Henderson W, Shultz-Peters S, Lockart DK, Di Lorenzo C. *Dose response of PEG 3350 for the treatment of childhood fecal impaction.* *J Pediatr.* 2002;141:410-4.
21. Arora R, Srinivasan R. *Is polyethylene glycol safe and effective for chronic constipation in children?* *Arch Dis Child.* 2005;90:643-6.
22. Candy D, Belsey J. *Macrogol (polyethylene glycol) laxatives in children with functional constipation and faecal impaction: a systematic review.* *Arch Dis Child.* 2009;94:156-60.

23. Pashankar DS, Bishop WP, Loening-Baucke V. Long-term efficacy of polyethylene glycol 3350 for the treatment of chronic constipation in children with and without encopresis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2003;42:815-9.
24. Pashankar DS, Loening-Baucke V, Bishop WP. Safety of polyethylene glycol 3350 for the treatment of chronic constipation in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:661-4.
25. Loening-Baucke V, Krishna R, Pashankar DS. Polyethylene glycol 3350 without electrolytes for the treatment of functional constipation in infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:536-9.
26. Pashankar DS, Bishop WP. Efficacy and optimal dose of daily polyethylene glycol 3350 for treatment of constipation and encopresis in children. *J Pediatr*. 2001;139:428-32.
27. Michail S, Gendy E, Preud'Homme D, Mezoff A. Polyethylene glycol for constipation in children younger than eighteen months old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:197-9.
28. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleischer DF, Tamineau J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2006;130:1519-26.

29. Rasquim A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: children/adolescents. *Gastroenterology*. 2006;130:1527-37.
30. Browner WS, Newman TB, Cummings SR, Huley SB. Estimating sample size and power: the nitty-gritty. In: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, et al (eds). *Designing Clinical Research: an epidemiologic approach*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. pp. 65-83.

Correspondência:

Maria do Carmo Barros de Melo  
Avenida Alfredo Balena, 190 – Santa Efigênia  
CEP 30130-100 – Belo Horizonte, MG  
E-mail: mcbmelo@gmail.com