

Polietilenoglicol na constipação intestinal crônica funcional em crianças

Polyethylene glycol in the treatment of chronic functional constipation in children

Patrícia Boechat Gomes¹, Maria do Carmo B. Melo², Marco Antônio Duarte³, Marcia Regina F. Torres³, Amaury Teixeira Xavier⁴

RESUMO

Objetivo: Rever a literatura sobre o uso do polietilenoglicol no tratamento da constipação intestinal crônica funcional em crianças.

Fontes dos dados: Foram selecionadas publicações entre 1998 e 2009, utilizando as bases de dados *Medline* e *SciELO*. Foram incluídos estudos relevantes referentes à constipação, ao uso do polietilenoglicol em adultos, a diretriz recente da NASPGHAN e os critérios de ROMA III relativos às doenças intestinais funcionais.

Síntese dos dados: O tratamento da constipação intestinal em crianças é dividido em várias etapas não consecutivas. O uso prolongado de laxativos é uma dessas etapas; no entanto, as opções terapêuticas são restritas. Os efeitos adversos e a dificuldade de aceitação pela criança são os principais problemas que surgem com o uso prolongado de laxativos. O polietilenoglicol é um laxativo osmótico utilizado para o tratamento da constipação, com absorção de 0,2%, insípido e inodoro, disponível com os pesos moleculares 3350 e 4000 Dalton, com ou sem adição de eletrólitos. Estudos randomizados e controlados demonstraram ser o polietilenoglicol um agente efetivo na melhora dos sintomas, além de ser seguro, pois não foram relatados efeitos colaterais significativos.

Conclusões: O polietilenoglicol é superior aos outros agentes osmóticos em relação ao sabor e à aceitação pelas crianças. O uso diário é seguro e efetivo e pode ser considerado uma opção terapêutica na constipação intestinal crônica funcional em pediatria.

Palavras-chave: criança; constipação intestinal; polietilenoglicol.

ABSTRACT

Objective: To review the literature about the use of the polyethylene glycol in the treatment of chronic functional constipation in children.

Data source: Articles published between 1998 and 2009 were selected from Medline and SciELO databases. Relevant articles concerning constipation, the use of polyethylene glycol in adults, the recent NASPGHAN guideline and the ROMA III criteria were also included.

Data synthesis: The treatment of functional constipation in children is composed of several stages, among which is the long-term use of laxative drugs. The therapeutic options are limited and they carry problems related to long-term use, especially due to the adverse effects and child's low adherence to the treatment. Polyethylene glycol is an odorless, tasteless and minimally absorbed osmotic agent, available in 3350 and 4000 molecular weights, with or without electrolytes. Good results have been reported in controlled and randomized studies regarding the improvement of symptoms of constipation. It is considered safe, without significant side effects.

Conclusions: Polyethylene glycol is superior to other osmotic agents as far as taste and children's acceptance are concerned. Low daily doses are safe and effective. It is a good treatment option for chronic functional constipation in children.

Key-words: child; constipation; polyethylene glycol.

Instituição: Setor de Gastroenterologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

¹Mestre em Saúde da Criança e Adolescente pela UFMG; Professora Assistente da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF), Juiz de Fora, MG, Brasil

²Doutora em Gastroenterologia pela Faculdade de Medicina da UFMG; Professora Associada do Setor de Gastroenterologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil

³Doutor em Saúde da Criança e Adolescente pela UFMG; Professor Associado do Setor de Gastroenterologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil

⁴Médico Residente da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Endereço para correspondência:

Patrícia Boechat Gomes
Rua Padre Café, 740 – São Mateus
CEP: 36016-450 – Juiz de Fora/MG
E-mail: pbgomes@powerline.com.br

Fonte financiadora: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig) - bolsa de iniciação científica

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 18/11/2009

Aprovado em: 28/6/2010

Introdução

A constipação intestinal crônica funcional (CICF) é uma entidade clínica prevalente na população infantil⁽¹⁻⁵⁾, representando 3% das consultas com pediatras e 25% das visitas a gastroenterologistas pediátricos⁽⁵⁾. No Brasil, registram-se prevalências de 14,7 a 38,4% em estudos realizados em várias regiões, nas diversas faixas etárias⁽¹⁾. Além das repercussões clínicas, a constipação pode levar a distúrbios biopsicossociais⁽⁶⁾ e gerar sofrimento, que geralmente envolve toda a família, e, muitas vezes, a escola^(7,8).

Existem vários critérios para o diagnóstico da constipação intestinal crônica funcional em crianças, sendo o ROMA III⁽⁹⁾ e o *guideline* da *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (NASPGHAN)⁽⁵⁾, os mais empregados atualmente. Essas classificações baseiam-se na diminuição do número de evacuações, no aumento da consistência das fezes, na presença de escape fecal e de outros sinais e sintomas.

A abordagem da constipação intestinal crônica funcional deve ser multifatorial e o tratamento é geralmente prolongado^(5,10-13), mas, mesmo assim, os estudos mostram a persistência dos sintomas em 15 a 30% das crianças consideradas tratadas⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

O tratamento envolve as seguintes etapas: desimpacção de fecaloma quando presente; mudança de hábitos alimentares por meio do aumento da ingestão de fibras; reeducação dos hábitos de toalete e utilização de medicamentos, em doses elevadas, por tempo prolongado^(5,10-13). O óleo mineral, a lactulose e o hidróxido de magnésio são utilizados há vários anos^(5,10-13) com resultados satisfatórios, mas observa-se uma má aceitação quando empregados por tempo prolongado⁽⁵⁾. Assim, há necessidade de um novo laxativo que pudesse ser bem tolerado e com efeitos colaterais mínimos, apesar do uso prolongado. Nesse contexto, pesquisas têm demonstrado a eficácia e a segurança do uso prolongado do polietilenoglicol (PEG) na população pediátrica⁽¹⁷⁻³⁹⁾, sendo citado nas publicações dos critérios de ROMA III⁽⁹⁾ e da diretriz da NASPGHAN⁽⁵⁾ como uma das opções terapêuticas.

O primeiro relato do uso do PEG na literatura foi em adultos, no preparo do cólon para colonoscopia⁽⁴⁰⁾. A partir de 1996, surgiram registros de seu uso no tratamento da constipação crônica⁽⁴⁰⁾, sendo que, para a faixa etária pediátrica, os relatos datam de 1999^(41,42). Os trabalhos citam o uso do PEG com pesos moleculares diferentes (4000 e 3350 Daltons), com ou sem adição de eletrólitos⁽¹⁷⁻³⁹⁾. No Brasil, o PEG vem

sendo utilizado na prática clínica, mas não foram encontradas publicações comparando-o aos demais laxativos.

Dessa forma, apesar dos critérios de ROMA III⁽⁹⁾ e da diretriz da NASPGHAN⁽⁵⁾ citarem o PEG e outros laxantes, não é feita uma comparação a respeito da eficácia, da aceitação e dos efeitos colaterais entre os laxativos usualmente preconizados. O presente artigo pretendeu abordar essa lacuna por meio de revisão de literatura sobre uso do PEG na constipação intestinal crônica funcional, na faixa etária pediátrica.

Método

Foram pesquisadas publicações indexadas ao *Medline* e *SciELO*, no período de janeiro de 1998 a fevereiro de 2009, obtidas via biblioteca da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) ou *PubMed*, a partir dos seguintes descritores: “crianças” (“*children*”), “constipação” (“*constipation*”) e “polietilenoglicol” (“*polyethylene glycol*”). Além disso, foram incluídos artigos relevantes referentes à constipação, ao uso do PEG em adultos, além de incluir o novo *guideline* da NASPGHAN⁽⁵⁾ e os critérios de ROMA III⁽⁹⁾.

Revisão

As doenças gastrintestinais funcionais são prevalentes na infância e consideradas de difícil diagnóstico e abordagem^(43,44). Os critérios de ROMA⁽⁹⁾ surgiram como tentativa de normatizar os distúrbios gastrintestinais funcionais. Em 2006, sua terceira edição (ROMA III)⁽⁹⁾ conceituou a constipação intestinal crônica funcional pela presença de pelo menos dois dos seguintes critérios presentes por no mínimo dois meses antes do diagnóstico: duas ou menos evacuações por semana; pelo menos um episódio de incontinência fecal por semana; história de postura retentiva; dor abdominal; presença de grande massa fecal no reto e história de eliminação de fezes de grande diâmetro, que podem obstruir o vaso sanitário. Nesse mesmo ano, uma publicação da NASPGHAN⁽⁵⁾ publicou nova diretriz abordando a avaliação e o tratamento, definindo a constipação intestinal crônica funcional como a demora ou a dificuldade na eliminação de fezes, presente por duas ou mais semanas, suficiente para causar desconforto ao paciente.

O tratamento da constipação intestinal crônica funcional consiste em quatro etapas, definidas pela diretriz já citada⁽⁵⁾ e por experiências de especialistas⁽¹⁰⁻¹³⁾. A primeira

objetiva a retirada do fecaloma, quando presente, seguida pelo tratamento de manutenção, que inclui o aumento da ingestão de fibras e treinamento evacuatório, além de uso de laxativos, usualmente, por tempo prolongado. A função principal desses fármacos é diminuir a consistência das fezes para que a evacuação se torne fisiológica e menos dolorosa, evitando-se assim que a criança perpetue o comportamento retentivo⁽¹³⁾.

Os medicamentos usados no tratamento da constipação intestinal crônica funcional atuam como lubrificantes (óleo mineral) ou como agentes osmóticos (lactulose e hidróxido de magnésio)⁽⁵⁾. O óleo mineral é contraindicado em determinados grupos de pacientes, como os lactentes, os neuropatas e os pacientes com história de regurgitação⁽⁵⁾, pelo risco de aspiração pulmonar e pneumonia lipoídica. A lactulose^(30,31) é um dissacarídeo sintético, fermentado pelas bactérias intestinais, cujo uso resulta em diminuição do pH colônico, aumento do volume fecal e aceleração do trânsito intestinal. Apresenta efeitos adversos, como flatulência, distensão e dor abdominal. O seu uso, em longo prazo, leva ao desenvolvimento de tolerância. O hidróxido de magnésio é pouco absorvido no intestino e aumenta a motilidade colônica por estimulação da secreção de colecistoquinina⁽⁵⁾. É contraindicado em crianças com comprometimento renal, pelo risco de hipermagnesemia e hipofosfatemia⁽⁵⁾. O sabor e o volume em que são empregados contribuem para uma menor adesão^(5,36).

O PEG é inodoro, insípido e pouco absorvido pelo organismo (<0,1%)^(20,22,24,25,27,31,32,34,36). Exerce uma ação osmótica, não irritativa, com conseqüente aumento do conteúdo de água das fezes, sem ser degradado pelas bactérias intestinais^(21,23,25,27,36). Apresentado em forma de pó, em sachês, com dose individualizada, tem a vantagem de poder ser misturado a vários tipos de líquidos (água, sucos e leite)^(21,25,31,36,39). A substância está presente em vários alimentos industrializados⁽³¹⁾.

As apresentações farmacológicas existentes do PEG variam quanto ao peso molecular (3350 e 4000) e à adição ou não de eletrólitos⁽¹⁷⁻³⁹⁾. O aumento do peso molecular relaciona-se diretamente à sua capacidade osmótica, sendo a formulação 4000 a mais higroscópica⁽⁴²⁾. A adição de eletrólitos visa corrigir as possíveis perdas hidroeletrólíticas fecais⁽³⁶⁾.

Os estudos para determinação das doses terapêuticas do PEG, quando utilizado em longo período⁽³⁶⁻³⁸⁾, realizados em crianças a partir de seis meses de idade, demonstraram que a dose de manutenção variou conforme o peso molecular. Essa dose, para o PEG 4000 (Daltons)⁽³⁸⁾ é de

0,32 a 0,76g/kg/dia, média de 0,5g/kg/dia e, para o PEG 3350 (Daltons)⁽³⁶⁾, de 0,69 a 1,42g/kg/dia e 0,8g/kg/dia. Para a retirada do fecaloma impactado, a dose utilizada é de 1,5g/kg/dia, por três dias, para o PEG com peso molecular de 3350^(34,37).

Nos estudos nos quais se utilizou o PEG, com e sem adição de eletrólitos⁽¹⁷⁻³⁹⁾, não foram encontradas alterações laboratoriais, nem distúrbios hidroeletrólíticos. A adição de eletrólitos torna o fármaco de sabor salgado^(22,27,35,39), contribuindo para a diminuição da adesão ao tratamento.

Nos estudos randomizados e controlados⁽²⁷⁻³⁴⁾ (Quadro 1) realizados com o PEG, os principais aspectos avaliados foram: consistência das fezes, frequência das evacuações, dor abdominal, escape fecal, dor à evacuação e esforço evacuatório. A maioria deles^(27,29,31,33,34) demonstra eficácia semelhante dos outros laxativos quando comparados ao PEG, mas observou-se uma melhor aceitação deste último em alguns estudos^(27,29).

Assim, o PEG é citado como uma nova opção terapêutica, segura e efetiva, para o tratamento da CICF em crianças⁽¹⁷⁻³⁹⁾. Pijpers *et al*⁽⁴⁵⁾ revisaram as publicações relativas ao tratamento da CICF na faixa etária pediátrica e concluíram que os dados existentes não demonstram evidência suficiente de que esse laxante apresentou maior sucesso quando comparado aos outros. Candy e Belsy⁽¹⁷⁾, revisando os estudos randomizados e controlados, em crianças, utilizando o PEG, concluíram que este é mais efetivo do que o placebo e com resposta superior ou equivalente a dos outros laxativos. Dessa forma, alguns autores^(5,17,45) recomendam a realização de mais estudos randomizados e controlados para obter resultados mais conclusivos.

No Brasil, existe uma formulação comercialmente disponível do PEG, com peso molecular 3350 Daltons e com adição de eletrólitos, o que limita seu uso devido ao sabor salgado. Esse medicamento tem apresentação fixa de 14g por envelope. As formulações sem eletrólitos podem ser prescritas e manipuladas de acordo com o peso da criança e a dose desejada, em envelopes individuais, contendo o pó, o qual pode ser dissolvido em líquidos como água, sucos ou leite, geralmente uma vez ao dia. O custo do tratamento é preocupação frequente^(46,47). O Quadro 2 compara as doses e o preço dos principais laxativos utilizados em nosso meio, calculados para uma criança com peso de 20kg, considerando as doses iniciais sugeridas pela diretriz⁽⁵⁾. Os valores médios foram pesquisados em Belo Horizonte (MG) em outubro de 2009.

Quadro 1 – Estudos randomizados e controlados sobre o uso de polietilenoglicol em crianças⁽²⁷⁻³⁴⁾.

Estudo	N (idade)	Tipo de estudo	Dose média	Resultados em relação ao PEG	Efeitos colaterais
Gremse <i>et al</i> ⁶¹	37 crianças (2 a 16 anos)	Ensaio clínico, randomizado e controlado de 2 semanas de duração, com <i>cross-over</i> . PEG 3350 <i>versus</i> lactulose	0,4g/kg/dia	Melhora similar na frequência evacuatória e consistência das fezes Melhora no tempo de trânsito colônico significativa com PEG Eficácia: PEG: 84%; lactulose: 46%	Não relatados
Voskuil <i>et al</i> ⁶⁷	91 crianças (6 meses a 15 anos)	Ensaio clínico, randomizado, controlado, duplo-cego e multicêntrico de 8 semanas de duração: PEG 3350 com eletrólitos <i>versus</i> lactulose	0,26g/kg/dia	Pacientes e pais preferem PEG (73%) Melhora similar na frequência evacuatória e no escape fecal Melhora da dor abdominal e da dor à evacuação Esforço evacuatório: mais frequente com PEG Taxa de sucesso: PEG: 56%; lactulose: 29%	Diarreia, flatulência, náuseas, vômitos mais frequentes com lactulose
Dupont <i>et al</i> ⁶⁸	96 crianças (6 meses a 3 anos)	Ensaio clínico, randomizado, controlado, duplo-cego e multicêntrico de 3 meses de duração: PEG 4000 <i>versus</i> lactulose	4 a 8g/dia	Sabor ruim relatado: PEG: 30%; lactulose: 10% Persistência de fezes endurecidas: PEG: 6%; lactulose: 26% Reimpactação fecal: PEG: 2%; lactulose: 13% Melhora no apetite: PEG: +19%; lactulose -4%	Vômitos e flatulência: similar nos dois grupos, com duração maior nos pacientes em uso de lactulose
Candy <i>et al</i> ⁶⁴	58 crianças (2 a 11 anos)	Ensaio clínico randomizado, controlado e duplo-cego de 3 meses de duração: PEG 3350 com eletrólitos <i>versus</i> lactulose	Envelopes com doses pré-determinadas	Uso adicional de laxativos: PEG: 17%; lactulose: 41% Evacuações/semana: PEG: 9,4; lactulose: 5,9 Reimpactação: PEG: ausente; lactulose: 7 crianças	Gastrintestinais: PEG: 64%; lactulose: 83%
Rendelli <i>et al</i> ⁶²	66 crianças (3 a 14 anos)	Ensaio clínico, randomizado e controlado de 6 meses de duração em crianças com mielomeningocele: PEG 4000 <i>versus</i> lactulose	0,5g/kg/dia	Evacuações/semana: PEG: 5,1; lactulose: 2,9 Sucesso do tratamento: PEG: 46%; lactulose: 22%	Flatulência e dor abdominal: semelhantes nos dois grupos
Loening-Baucke e Pashankar ²⁹	79 crianças (4 a 16 anos)	Ensaio clínico, randomizado e controlado de 12 meses de duração: PEG 3350 <i>versus</i> hidróxido de magnésio	0,7g/kg/dia	Melhora semelhante em número de evacuações por semana, dor abdominal e incontinência fecal 5% recusaram PEG e 35% recusaram hidróxido de magnésio de forma persistente Evacuações/semana: PEG: 3,12; placebo: 1,45	Rash cutâneo em 1 criança em uso de PEG Diarreia transitória: similar nos 2 grupos, com boa resposta à redução das doses Gastrintestinais, principalmente dor abdominal: PEG: 39%; placebo: 45%
Thomson <i>et al</i> ⁶³	51 crianças (24 meses a 11 anos)	Ensaio clínico, randomizado, controlado e duplo-cego de 2 semanas de duração: PEG 3350 com eletrólitos <i>versus</i> placebo	0,6-0,7g/kg/dia	Melhora da dor à evacuação, esforço evacuatório e consistência das fezes: mais frequente com PEG	
Nurko <i>et al</i> ⁶⁰	103 crianças (4 a 16 anos)	Ensaio clínico, randomizado, controlado, duplo-cego e multicêntrico de duas semanas de duração: PEG 3350 <i>versus</i> placebo	0,2g/kg/dia 0,4g/kg/dia 0,8g/kg/dia	Melhora no número de evacuações por semana, esforço evacuatório e consistência fecal nos grupos PEG Taxa de sucesso: placebo 42%; PEG 0,2g/kg/dia: 77%; PEG 0,4g/kg/dia: 74%; PEG: 0,8g/kg/dia: 73%	Flatulência, dor abdominal, náuseas e diarreia mais frequentes com as doses mais altas, similar ao placebo. Placebo: 58%; PEG 0,2g: 34%; PEG 0,4g: 59%; PEG 0,8g: 65%

PEG: polietilenoglicol.

Quadro 2 – Comparação entre o custo dos principais laxativos: doses iniciais, para tratamento de criança com peso de 20kg

Laxativo	Dose	Custo médio mensal (R\$) para criança de 20kg
Óleo mineral	1mL/kg/dia	38,10
Lactulose	1mL/kg/dia	184,26
Hidróxido de magnésio	1mL/kg/dia	12,90
PEG 4000 sem eletrólitos	0,5g/kg/dia	48,00

Conclusão

A constipação intestinal é uma doença crônica e de difícil tratamento^(5,13-16). Atualmente, há consenso⁽⁵⁾ de que, em sua abordagem, deva-se incluir, na maioria das vezes, o uso de laxativos, geralmente por tempo prolongado, orientações quanto às medidas comportamentais, aumento da ingestão de fibras e uma maior ingestão de líquidos. Em geral, a aceitação de qualquer medicamento pelo paciente, principalmente no que se refere à faixa etária pediátrica, está diretamente relacionada ao seu aspecto, volume e sabor. O PEG é um medicamento com as características necessárias para o sucesso terapêutico⁽¹⁷⁻³⁹⁾. Os estudos mostram eficácia, riscos e efeitos colaterais semelhantes

entre os diversos laxativos⁽²⁷⁻³⁴⁾ e dois ensaios clínicos demonstram melhor aceitação do PEG^(29,31). Vale ressaltar que algumas questões ainda não estão esclarecidas, como o papel da adição de eletrólitos e o peso molecular mais eficaz⁽³⁵⁾, mas os resultados encontrados em estudos randomizados e controlados tornam o PEG, pela ausência de sabor, segurança e eficácia, uma opção a ser considerada no tratamento da CICEF.

Agradecimentos

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig), que contribuiu com bolsa de iniciação científica para o desenvolvimento deste estudo.

Referências bibliográficas

- Morais MB, Maffei HV. Constipation. *J Pediatr* (Rio J) 2000;76 (Supl 2): S147-56.
- Inaba MK, Péret-Filho LA, Val AC, Penna FJ. Prevalence and clinical characteristics of chronic constipation in children at a gastroenterology care unit. *Pediatria* (São Paulo) 2003;25:157-63.
- Motta ME, Silva GA. Chronic functional constipation in children: diagnosis and prevalence in a low-income community. *J Pediatr* (Rio J) 1998;74:451-4.
- Del Ciampo IR, Galvão LC, Del Ciampo LA, Fernandes MI. Prevalence of chronic constipation in children at a primary health care unit. *J Pediatr* (Rio J) 2002;78:497-502.
- 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.
- Youssef NN, Langseder AL, Verga BJ, Mones RL, Rosh JR. Chronic childhood constipation is associated with impaired quality of life: a case-controlled study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:56-60.
- Reid H, Bahar RJ. Treatment of encopresis and chronic constipation in young children: clinical results from interactive parent-child guidance. *Clin Pediatr* (Phila) 2006;45:157-64.
- Faleiros FT, Machado NC. Assessment of health related quality of life in children with functional defecation disorders. *J Pediatr* 2006;82:421-5.
- Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006;130:1527-37.
- Liem O, Di Lorenzo C, Taminiu JA, Mousa HM, Benninga MA. Current treatment of childhood constipation. *Ann Nestlé* (Engl) 2007;65:73-9.
- Biggs WS, Dery WH. Evaluation and treatment of constipation in infants and children. *Am Fam Physician* 2006;73:469-77.
- Youssef NN, Di Lorenzo C. Childhood constipation: Evaluation and treatment. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:199-205.
- Benninga MA, Voskuil WP, Taminiu JA. Childhood constipation: is there new light in the tunnel? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:448-64.
- Khan S, Campo J, Bridge JA, Chiappetta LC, Wald A, di Lorenzo C. Long-term outcome of functional childhood constipation. *Dig Dis Sci* 2007;52:64-9.
- van Ginkel R, Reitsma JB, Büller HA, van Wijk MP, Taminiu JA, Benninga MA. Childhood constipation: longitudinal follow-up beyond puberty. *Gastroenterology* 2003;125:357-63.
- van den Berg MM, van Rossum CH, de Lorijn F, Reitsma JB, di Lorenzo C, Benninga MA. Functional constipation in infants: a follow-up study. *J Pediatr* 2005;147:700-4.
- 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.
- Michail S, Gendy E, Preud'Homme D, Mezzoff A. Polyethylene glycol for constipation in children younger than eighteen months old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:197-9.
- Erickson BA, Austin JC, Cooper CS, Boyt MA. Polyethylene glycol 3350 for constipation in children with dysfunctional elimination. *J Urol* 2003;170:1518-20.
- 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.
- 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.

22. Kinservik MA, Friedhoff MM. The efficacy and safety of polyethylene glycol 3350 in the treatment of constipation in children. *Paediatr Nurs* 2004;30:232-7.
23. Hanson S, Bansal N. The clinical effectiveness of Movicol in children with severe constipation: an outcome audit. *Paediatr Nurs* 2006;18:24-8.
24. Pashankar DS, Uc A, Bishop WP. Polyethylene glycol 3350 without electrolytes: a new safe, effective, and palatable bowel preparation for colonoscopy in children. *J Pediatr* 2004;144:358-62.
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. Hardikar W, Cranswick N, Heine RG. Macrogol 3350 plus electrolytes for chronic constipation in children: a single-centre, open-label study. *J Paediatr Child Health* 2007;43:527-31.
27. Voskuijl 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Candy DC, Edwards D, Geraint M. Treatment of faecal impaction with polyethelene glycol plus electrolytes (PGE+E) followed by a double-blind comparison of PEG + E versus lactulose as maintenance therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:65-70.
35. Arora R, Srinivasan R. Is polyethylene glycol safe and effective for chronic constipation in children? *Arch Dis Child* 2005;90:643-6.
36. 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.
37. Youssef NN, Peters JM, Henderson W, Shultz-Peters S, Lockhart DK, di Lorenzo C. Dose response of PEG 3350 for the treatment of childhood fecal impaction. *J Pediatr* 2002;141:410-4.
38. Dupont C, Leluyer B, Amar F, Kalach N, Benhamou PH, Mouterde O *et al.* A dose determination study of polyethylene glycol 4000 in constipated children: factors influencing the maintenance dose. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:178-85.
39. Loening-Baucke V. Polyethylene glycol without electrolytes for children with constipation and encopresis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:372-7.
40. Dipalma JA, Cleveland MV, McGowan J, Herrera JL. A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1436-41.
41. Staiano A. Use of polyethylene glycol solution in functional and organic constipation in children. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31 (Suppl 3):S260-3.
42. Minor ML, Gleghorn EE. A new polyethylene glycol based, small volume medication for constipation/encopresis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:534.
43. Hyams J, Colletti R, Faure C, Gabriel-Martinez E, Maffei HV, Morais MB *et al.* Functional gastrointestinal disorders: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35 (Suppl 2):S110-7.
44. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006;130:1377-90.
45. 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.
46. Guest JF, Clegg JP, Helter MT. Cost-effectiveness of macrogol 4000 compared to lactulose in the treatment of chronic functional constipation in the UK. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1841-52.
47. Liem O, Harman J, Benninga M, Kelleher K, Mousa H, Di Lorenzo C. Health utilization and cost impact of childhood constipation in the United States. *J Pediatr* 2009;154:258-62.