

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAS

ELIANE ALVES MOTTA CABELLO DOS SANTOS

**Dor abdominal crônica e constipação intestinal em
crianças e adolescentes com fissuras labiopalatinas**

BAURU
2021

ELIANE ALVES MOTTA CABELLO DOS SANTOS

Dor abdominal crônica e constipação intestinal em crianças e adolescentes com fissuras labiopalatinas

Tese constituída por artigos apresentada ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências da Reabilitação na área de concentração Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas.

Orientadora: Profa. Dra. Thais Marchini de Oliveira Valarelli

BAURU
2021

Cabello dos Santos, Eliane Alves Motta
Dor abdominal crônica e constipação intestinal
em crianças e adolescentes com fissuras
labiopalatinas / Eliane Alves Motta Cabello dos
Santos. -- Bauru, 2021.
98 p. : il. ; 31 cm.

Tese (doutorado) -- Hospital de Reabilitação de
Anomalias Craniofaciais, Universidade de São
Paulo, 2021.

Orientadora: Profa. Dra. Thais Marchini de
Oliveira Valarelli

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a
reprodução total ou parcial desta tese, por processos
fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Eliane Alves Motta Cabello dos Santos

Data:

Comitê de Ética do HRAC-USP
CAAE: 26736919.6.0000.5441
Data: 31/08/2020

ERRATA

FOLHA DE APROVAÇÃO

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos aqueles que buscam o conhecimento ao caminhar.

Em especial,

ao **Gustavo**, ao **Vitor** e ao **Marcos**.

Meus mais amados companheiros

de aprendizado e caminhada...

AGRADECIMENTOS

Todo trabalho demanda esforço e dedicação.

O esforço e a dedicação surgem do desejo de realização de um sonho, de um projeto ou de uma missão.

E estes, são delineados a partir das pessoas que a vida nos dá o privilégio de conhecer.

Pessoas como as que aqui agradeço por fazerem parte da minha vida:

- ✓ meus **filhos**, todo amor desse mundo;
- ✓ meu **esposo**, companheiro e amigo;
- ✓ meus **pais**, dedicados e sábios;
- ✓ meu **irmão** e **sobrinhos** queridos;
- ✓ **Sr. Accácio e Adriana Cabello dos Santos**, sempre solícitos;
- ✓ meus **professores** inspiradores (em especial à inesquecível **Rosalina Lemos Fernandes**);
- ✓ e aos **amigos** que trago no coração!

Agradeço ao **Hospital de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC-USP)**, pela excelência e pelo acolhimento, permitindo minha realização profissional e acadêmica.

À Presidente da Comissão de Pós-Graduação do HRAC-USP e Coordenadora do Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, **Profa. Dra. Ivy Kiemle Trindade Suedam**, sempre competente e incentivadora, pela oportunidade de desenvolver este trabalho.

Às Doutoradas **Ana Lúcia Fraga de Almeida** e **Isabel Cristina Drago Salmen**, pela participação na banca de qualificação.

À **Flávia Ravagnani Cintra** pela ajuda no estudo estatístico do trabalho.

Às **crianças** e aos **adolescentes** com fissuras labiopalatinas, aos **participantes do estudo** e aos seus **pais**, que tão gentilmente colaboraram com este trabalho.

E em especial, agradeço imensamente à minha querida orientadora, **Profa. Dra. Thais Marchini de Oliveira**, a quem admiro e sempre terei como mestre!

Muito obrigada a todos!

RESUMO

Esta tese teve o propósito de apresentar cinco artigos científicos, elaborados a partir da pesquisa de dois relevantes distúrbios do trato gastrointestinal (Dor Abdominal Crônica e Constipação Intestinal) em crianças e adolescentes com e sem fissuras labiopalatinas (FLP). Artigo 1 - Revisão crítica da literatura abrangendo aspectos etiológicos, epidemiológicos, diagnósticos e de tratamento das FLP. Artigo 2 - Revisão bibliográfica referente à Dor Abdominal Crônica (DAC) em pediatria. Artigo 3 - Trabalho de revisão da Constipação Intestinal pediátrica, com foco na etiologia funcional. Artigo 4 - Comparação da prevalência de DAC em crianças e adolescentes com e sem FLP. Estudo transversal comparativo, com 400 pacientes de 4 a 18 anos de idade, divididos nos grupos com FLP e sem FLP. Os pais responderam questões baseadas nos critérios de Apley e Naish para o diagnóstico de DAC. As prevalências de DAC foram comparadas através do teste de Qui-quadrado ($p < 0,05\%$). A DAC teve prevalência de 36,50% entre os participantes com FLP e de 15,00% no grupo sem FLP ($p < 0,001$). Os pacientes com FLP e DAC tiveram maior propensão ao uso de medicações e realização de exames complementares para a dor. O absenteísmo escolar por causa da dor foi relatado por 24,65% dos indivíduos com FLP. Crianças e adolescentes com FLP têm prevalência de DAC maior que a população sem fissuras. Artigo 5 - Comparação da prevalência de Constipação Intestinal Funcional (CIF) em indivíduos com e sem FLP. Estudo observacional retrospectivo com participantes de 4 a 18 anos de idade. Os pais responderam a questões com base nos critérios de ROMA IV para o diagnóstico de CIF. Os grupos foram comparados quanto à prevalência de CI pelo teste de Qui-quadrado ($p < 0,05$). Participaram do estudo 400 indivíduos, sendo 200 em cada grupo. A prevalência de CIF no grupo com FLP foi de 24,50 % e no grupo sem FLP foi de 18,50% ($p = 0,181$). Quase um quarto dos participantes com FLP apresentaram CIF, sem diferença significativa de prevalência entre os grupos. A presente pesquisa contribuiu para a compreensão da epidemiologia de dois relevantes distúrbios do TGI em crianças e adolescentes com FLP. DAC e CIF são de alta prevalência na população geral pediátrica e observou-se que a DAC é ainda mais prevalente nas crianças e adolescentes com FLP. Estes estudos ressaltam o conceito de que o paciente com FLP deve ser visto sob um contexto mais amplo, que vai além das malformações faciais.

Palavras-chave: Dor abdominal. Constipação intestinal. Fenda labial. Fissura palatina. Crianças. Adolescentes.

ABSTRACT

Chronic abdominal pain and constipation in children and adolescents with cleft lip and/or palate

The aim of the current thesis was to present five scientific articles. The studies were developed based on the research of two gastrointestinal tract relevant disorders (Chronic Abdominal Pain and Functional Constipation), in children and adolescents with and without cleft lip and/or palate (CL/P). Article 1 - Critical review of the literature concerning to the etiological, epidemiological, diagnosis, and treatment aspects of CL/P. Article 2 - A review paper on Chronic Abdominal Pain (CAP) in children and adolescents. Article 3 - A review study on constipation in children and adolescents, focusing on functional constipation (FC). Article 4 - A study comparing CAP prevalence in children and adolescents with and without CL/P. A Cross-sectional study with 400 participants aged from 4 to 18 years, divided into two groups: with and without CL/P. The parents answered questions based on the Apley and Naish criteria for CAP diagnosis. The CAP prevalence was compared between groups using Chi-square test ($p < 0.05\%$). CAP prevalence was 36.50% among participants with CL/P and 15.00% in the group without CL/P ($p < 0.001$). Patients with CL/P and CAP were more likely to use medications and to carry out complementary tests due to pain. School absenteeism occurred in 24.65% of individuals with CL/P. Children and adolescents with CL/P had higher CAP prevalence than the population without clefts. Article 5 - The work compared the prevalence of Functional Constipation (FC) in children and adolescents with and without CL/P. A retrospective study with 400 participants aged from 4 to 18 years were divided into two groups ($n=200$). The parents answered questions based on ROME IV criteria for FC diagnosis. The results were compared by Chi-square test ($p < 0.05$). FC prevalence in individuals with CLP was 24.50% and in the group without CLP was 18.50% ($p=0.181$). FC prevalence was high for both groups, but without statistically significant difference. The present research contributed to the understanding of the epidemiology of two relevant gastrointestinal tract disorders in children and adolescents with CL/P. CAP and FC prevalences in general pediatric population are high. Our work found out that the CAP prevalence is even higher in patients with CL/P. We highlighted the concept that the patient with CL/P should be seen in a broader context, which goes beyond facial malformations.

Keywords: Abdominal pain. Intestinal constipation. Cleft lip. Cleft palate. Children. Adolescents.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	15
3	RELAÇÃO ENTRE OS ARTIGOS	19
4	ARTIGOS	23
4.1	ARTIGO 1	25
4.2	ARTIGO 2	34
4.3	ARTIGO 3	44
4.4	ARTIGO 4	56
4.5	ARTIGO 5	67
5	CONCLUSÃO GERAL	77
	REFERÊNCIAS	81
	APÊNDICES	87

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

As Fissuras Labiopalatinas (FLP) têm o potencial de provocar repercussões clínicas que se manifestam em diversos sistemas do organismo, além do complexo craniofacial (DIXON *et al.*, 2011; LEWIS; JACOB; LEMANN, 2017). Constituem distúrbios de longa duração e que demandam cuidados no decorrer da vida (FREITAS *et al.*, 2012; SILVA *et al.*, 2018). A compreensão destes aspectos da saúde do paciente com FLP possibilitaria um olhar diferenciado, visando medidas para melhorar a qualidade de vida ao longo prazo (DIXON *et al.*, 2011). No entanto, apesar da prevalência de comorbidades ser expressiva no indivíduo com FLP, os conhecimentos sobre os riscos de saúde futuros são limitados (CHRISTENSEN *et al.*, 2004; BERG *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2018).

As pesquisas referentes às comorbidades em FLP frequentemente enfatizam os problemas diretamente relacionados à malformação. Distúrbios como os da fala, da audição, os transtornos alimentares, além das infecções recorrentes são amplamente contemplados (REID; KILPATRICK; REILLY, 2006; KWAN *et al.*, 2011; LEWIS; JACOB; LEMANN, 2017). Ainda que os procedimentos de reabilitação corrijam anatomicamente a fissura e restaurem funções comprometidas, os pais sentem-se ansiosos com o futuro da criança (NELSON *et al.*, 2012). Proporcionar informação confiável aos pais e aos clínicos sobre prevalência de sintomas crônicos é de grande valor para o entendimento e manejo da saúde destes pacientes (ZEYTIÑOGLU; DAVEY, 2012; BERG *et al.*, 2016).

Existem alguns fatores de início precoce na vida que estão relacionados ao desenvolvimento de respostas inadequadas à dor e problemas crônicos no futuro (RAMCHANDANI *et al.*, 2006; BONILLA; SAPS, 2013). Fatores estressantes como procedimentos cirúrgicos, internações, distúrbios alimentares e da fala, infecções, problemas psicológicos pessoais e familiares acometem precocemente a criança com FLP (REID; KILPATRICK; REILLY, 2006; HUTCHINSON *et al.*, 2011; NELSON *et al.*, 2012; WEHBY *et al.*, 2012; KUO *et al.*, 2014; KUMAR *et al.*, 2020). Muitos destes fatores são conhecidos por estarem relacionados ao desenvolvimento de Distúrbios Funcionais do Trato Gastrointestinal (DFTGI) em fases posteriores da vida (RAMCHANDANI *et al.*, 2006; BONILLA; SAPS, 2013; OSWARI *et al.*, 2018).

A Dor Abdominal Crônica (DAC) e a Constipação Intestinal Funcional (CIF) estão entre os distúrbios crônicos do trato gastrointestinal mais prevalentes em pediatria (KORTERINK *et al.*, 2015; RAJINDRAJITH *et al.*, 2016). Na maioria das vezes, DAC e constipação intestinal são DFTGI e representam um desafio para os pais e os clínicos que acompanham o paciente (CHOGLE; SAPS, 2016; RAHHAL; UC, 2018). São considerados problemas de saúde pública, pois levam a impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes acometidos (RANASINGHE *et al.*, 2017). Afetam o bem-estar físico e emocional, acarretam custos financeiros elevados e são frequentemente associados a problemas psicológicos (WALD *et al.*, 2007; LIEM *et al.*, 2009; DHROOVE; CHOGLE; SAPS, 2010; RAJINDRAJITH *et al.*, 2016). Apesar da diminuição dos índices de mortalidade infantil nas últimas décadas, os distúrbios crônicos de etiologia multifatorial, como DAC e CIF, têm aumentado em prevalência na infância (RAJINDRAJITH *et al.*, 2016).

Os DFTGI têm grande relevância na população pediátrica geral, porém, são ainda pouco explorados na população com FLP. Encontrou-se poucas evidências de estudos representativos em CIF em crianças ou adolescentes com FLP nos bancos de dados consultados (FERNANDES *et al.*, 2019). Pesquisa realizada por nosso grupo em 2018, estudou 420 crianças e adolescentes com FLP, encontrando prevalência de 38,5% de DAC. Apesar do percentual elevado, a ausência de um grupo comparativo foi um fator de limitação do estudo (CABELLO DOS SANTOS, 2018). Ressalta-se que estudos científicos com níveis de evidência fortes são desejáveis para elaboração de hipóteses, extrapolação dos resultados obtidos e aplicabilidade clínica (LOMAS *et al.*, 2005).

O conhecimento gerado por estudos bem desenhados em FLP e suas comorbidades, proporcionariam um novo olhar para a epidemiologia e para os prováveis fatores desencadeantes de CIF e DAC nesta população. Ainda, a atenção aos aspectos de saúde que vão além do complexo craniofacial, possibilitaria avanços no sentido de evitar sofrimentos adicionais e possibilitar uma reabilitação plena do paciente com FLP.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Esta tese teve o objetivo de apresentar os artigos científicos elaborados a partir da pesquisa da dor abdominal crônica e da constipação intestinal funcional, em crianças e adolescentes com e sem fissuras labiopalatinas.

3 RELAÇÃO ENTRE OS ARTIGOS

3 RELAÇÃO ENTRE OS ARTIGOS

Cinco artigos compõem o presente trabalho, sendo três revisões narrativas da literatura e dois artigos originais.

A revisão bibliográfica para elaboração dos trabalhos foi estabelecida através de pesquisas nas bases de dados MEDLINE (via PUBMED), The Cochrane Library (BIREME) e GOOGLE SCOLAR. As referências relevantes foram analisadas criticamente. Os artigos de revisão resultantes serviram como base para o delineamento da pesquisa comparativa entre os indivíduos com e sem fissuras, com relação à DAC e à CIF.

A coleta de dados da pesquisa foi realizada através de questões aplicadas aos pais dos participantes, com base nos critérios diagnósticos de Apley e Naish para DAC e nos critérios de ROMA IV para o diagnóstico de CIF (Apêndice A). Os resultados foram analisados e apresentados nos artigos originais, detalhados neste documento.

4 ARTIGOS

4 ARTIGOS

4.1 ARTIGO 1

CABELLO DOS SANTOS, E. A. M.; OLIVEIRA, T. M. de. Conhecimentos atuais em Fissuras Labiopalatinas: uma revisão narrativa. **REAS/EJCH**, v. 13, n. 2, p. e5870, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/reas.e5870.2021>. Acesso em: 08 jun. 2021.

Conhecimentos atuais em Fissuras Labiopalatinas: uma revisão narrativa

Current Knowledge in Cleft lip and palate: a narrative review

Conocimiento actual en Fisuras Labiopalatinas: una revisión narrativa

Eliane Alves Motta Cabello dos Santos^{1*}, Thais Marchini de Oliveira¹.

RESUMO

Objetivo: Realizar revisão crítica da literatura abrangendo os aspectos etiológicos, epidemiológicos, diagnósticos e de tratamento em fissuras labiopalatinas (FLP). **Revisão bibliográfica:** As FLP representam as malformações congênitas craniofaciais mais prevalentes mundialmente. A etiologia das FLP é complexa e multifatorial, envolvendo a susceptibilidade genética e a exposição materna aos fatores de risco ambientais. Clinicamente, os indivíduos acometidos apresentam problemas de fala, alimentação, audição e de interação social. Recomenda-se tratamento interdisciplinar e especializado, que pode se prolongar do nascimento à idade adulta. **Considerações finais:** A FLP é uma condição para toda a vida, e acarreta problemas que vão além do complexo craniofacial. Apesar dos grandes avanços na compreensão da FLP, algumas questões permanecem pouco estudadas, como é o caso das comorbidades não diretamente relacionadas à malformação e seu impacto ao longo da vida. A maioria dos autores ressaltam a importância da avaliação precoce da equipe interdisciplinar, do acompanhamento ao longo prazo e das pesquisas, para o manejo correto do paciente com FLP.

Palavras-chave: Fissura palatina, Fenda labial, Epidemiologia, Reabilitação.

ABSTRACT

Objective: The aim of the current study was to review the epidemiology, the etiology and the management of cleft lip and/or palate (CLP). **Literature review:** CLP are among the most common congenital anomalies affecting the head and neck. The etiology of FLP is complex and multifactorial and includes genetic susceptibility and environmental risk factors. Clinically, the patients may have problems with speech, feeding, impaired hearing and difficulties in social interaction. Interdisciplinary and specialized treatment is recommended, from birth to adulthood. **Final considerations:** FLP is a lifelong condition and may lead to problems beyond the craniofacial complex. Despite current advances in the knowledge on CLP, some issues remain unclear, such as the comorbidities not directly related to the malformation and the longer-term impact of CLP. Researching on CLP, early interdisciplinary evaluation, and long-term follow-up of patients with orofacial clefting are essential to achieving optimal clinical outcomes.

Keywords: Cleft lip, Cleft palate, Epidemiology, Rehabilitation.

RESUMEN

Objetivo: Realizar una revisión crítica de la literatura acerca de los aspectos etiológicos, epidemiológicos, diagnósticos y terapéuticos del labio leporino y de la fisura palatina. **Revisión bibliográfica:** El labio leporino y el paladar hendido representan las anomalías congénitas craneofaciales más prevalentes en el mundo. La etiología es compleja y multifactorial, e involucra susceptibilidad genética y exposición materna a factores de riesgo ambientales. Clínicamente, los individuos afectados tienen dificultades con el habla, la alimentación, la audición e la interacción social. Se recomienda un tratamiento interdisciplinario y especializado, desde el nacimiento hasta la edad adulta. **Consideraciones finales:** El labio leporino y la hendidura del paladar son condiciones de por vida y causan problemas más allá del complejo craneofacial. A pesar de los grandes avances en la comprensión del tema, las comorbidades no relacionadas directamente con la malformación y su impacto a lo largo de la vida siguen siendo poco estudiados. La mayoría de los autores enfatizan la importancia de la evaluación temprana por parte del equipo interdisciplinario, el seguimiento e investigación a largo plazo, para el correcto manejo de los pacientes.

Palabras Clave: Labio leporino, fisura del paladar, epidemiología, rehabilitación.

¹ Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo (USP), Bauru – SP.

*E-mail: elianecabello@usp.br

INTRODUÇÃO

As Fissuras Labiopalatinas (FLP) representam as malformações congênitas craniofaciais mais prevalentes mundialmente, com média estimada em 1/700 nascidos vivos (DIXON MJ, et al., 2011). Afetam estrutural e funcionalmente a face e a cavidade oral, levando a repercussões clínicas que requerem cuidados do nascimento à idade adulta (LEWIS CW, et al., 2017). Os custos financeiros e emocionais para o adequado processo de reabilitação podem ser consideráveis, sendo especialmente desafiadores aos países em desenvolvimento (VOLK AS, et al., 2020).

Segundo a apresentação fenotípica, as FLP se manifestam como Fissura de Palato (FP), acometendo palato isoladamente, Fissura de Lábio (FL) isolada e FL associada à FP, unilaterais ou bilaterais (DIXON MJ, et al., 2011). A malformação se desenvolve durante o período embrionário de formação das estruturas da face e palato, da quarta à décima segunda semana de vida intrauterina (FREITAS JAS, et al., 2012).

Falhas nas linhas de fusão dos processos primordiais da face, levariam aos espaços congênitos anormais, também denominados fissuras (FREITAS JAS, et al., 2012). Cerca de 30% dos casos de FLP são associados a síndromes, mas a maioria das FLP são não sindrômicas e têm etiologia multifatorial (BURG ML, et al., 2016).

Uma complexa interação entre fatores genéticos e exposição materna aos fatores ambientais ou epigenéticos, ainda pouco compreendidos, são as causas possíveis (MURRAY J et al., 2002). Esforços têm sido realizados no sentido de associar determinados genes e variáveis ambientais, como deficiências nutricionais, uso de drogas e medicações ao desenvolvimento das FLP (MANGOLD E, et al., 2010; GILDESTAD T, et al., 2015).

Clinicamente, as FLP levam a problemas físicos anatômicos e funcionais, além de problemas emocionais ao paciente (LEWIS CW, et al, 2017). O acometimento do palato associa-se às manifestações clínicas mais evidentes, como os distúrbios alimentares que podem afetar um terço das crianças com FLP (BOYCE JO, et al., 2019; REID J, et al., 2006). Ainda, alterações da fala por disfunção do mecanismo velofaríngeo e alterações de audição secundárias às otites médias por efusão de repetição são comuns (HOSSEINBAD HH, et al, 2015).

Problemas psicossociais pessoais e familiares são relatados, afetando a interação social e o desempenho escolar do paciente (NELSON PA, et al., 2012; WHEBY G, et al., 2012). Alguns autores ressaltam a ocorrência de sintomas que atingem outros sistemas orgânicos além do complexo craniofacial, como anemias, alguns tipos de câncer e problemas de saúde mental na idade adulta (SILVA HPV, et al, 2018; CRHISTENSEN K, et al., 2004). O tratamento do paciente com FLP constitui um desafio, pois requer uma equipe interdisciplinar treinada e altamente especializada com capacidade e disponibilidade para atender às necessidades físicas e emocionais da família e do indivíduo com FLP (LEWIS CW, et al., 2017).

Os protocolos de tratamento clínico e cirúrgico divergem entre os serviços, mas é consenso que o diagnóstico precoce e o acompanhamento em serviço especializado com profissionais médicos, dentistas, fonoaudiólogos, geneticistas, nutricionistas e enfermeiros, são altamente recomendados (CHEPLA KJ e GOSAIN AK, 2013; VOLK AS, et al., 2020). O manejo cirúrgico inclui as cirurgias primárias na infância como queiloplastia e palatoplastia, as cirurgias secundárias, os enxertos osteoalveolares, além das cirurgias ortognáticas na adolescência (FREITAS JAS, et al., 2012).

O cuidado oferecido aos indivíduos com FLP deve seguir os protocolos de segurança e qualidade recomendados pela Organização Mundial de Saúde (TRINDADE IEK e SILVA FILHO OG, 2007). Assim, os serviços públicos voltados para a pesquisa e atendimento ao paciente com fissura, aliados a projetos de parceria internacional, como é o caso do Programa "Smile Train", são iniciativas que efetivamente contribuem para a melhoria nas condições de vida do indivíduo com FLP e seus familiares (VOLK AS, et al., FREITAS JAS, et al., 2012).

O objetivo do presente estudo foi o de realizar uma revisão crítica da literatura abrangendo os aspectos etiológicos, epidemiológicos, diagnósticos e de tratamento em FLP, visando auxiliar na compreensão deste importante problema de saúde pública.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Aspectos epidemiológicos

Há variações na prevalência de FLP de acordo com aspectos geográficos e étnicos da população estudada. Os asiáticos e nativos americanos costumam ter as maiores prevalências (cerca de 1/500 nascidos vivos), enquanto os povos africanos têm as taxas menores (1/2500) (DIXON MJ, et al., 2011). Entre os estados brasileiros, observa-se os maiores percentuais no sudeste do país e os menores nos estados do nordeste (SOUZA GF e RONCALLI AG, 2017). Há predominância de prevalência geral das FLP no sexo masculino, na proporção de 2:1 enquanto as fissuras isoladas de palato (FP) prevalecem em meninas (DIXON MJ, et al., 2011). Os tipos mais comuns de FLP são as que envolvem concomitantemente o palato primário e o secundário (FREITAS JAS, et al., 2012).

Embriologia

O desenvolvimento das fissuras labiopalatinas acompanha a formação da face e do palato e decorre da ação dos Fatores Teratogênicos (FT) genéticos e epigenéticos sobre as linhas de fusão dos processos faciais primordiais (FREITAS JAS, et al., 2012). A fusão dos processos maxilares, mandibulares e fronto-nasal, é gradual, da quarta até a oitava semana de vida intrauterina, quando o embrião adquire feições humanas. Neste período de quatro semanas, falhas nas linhas de fusão resultarão na formação das fissuras de lábio e de rebordo alveolar (FREITAS JAS, et al., 2012). O palato concluirá seu processo de fusão da sexta à décima segunda semana, e é neste intervalo que poderá se instalar a fissura de palato (TRINDADE IEK e SILVA FILHO OG, 2007).

Etiologia

Aproximadamente 70% das FLP são isoladas e não se associam a outras anomalias ou Síndromes (DIXON MJ, et al., 2011). Nos casos de fissura isolada de palato (FP), no entanto, a proporção de síndromes associadas se eleva para cerca de 50%. São conhecidas mais de 500 síndromes associadas às FLP, que podem ser do tipo Mendelianas, secundárias a alterações cromossômicas ou ainda, teratogênicas. Exemplos incluem as síndromes de Apert, de CHARGE, de Treacher Collins e outras (BURG ML, et al., 2016).

Fatores de risco genéticos e ambientais associados ao desenvolvimento de FLP não sindrômicas.

História familiar positiva é comum aos pacientes com FLP (GROSEN D, et al., 2010). Pais com um filho com FLP terão chance de 2 a 5% de que o próximo filho também seja afetado. Essas observações sugerem o envolvimento de herança genética na etiologia das FLP. Muitos esforços têm sido realizados para a identificação de genes relacionados às FLP. Estudos com mapeamento genético, com genes candidatos e ainda, através da extrapolação dos dados obtidos em estudos de casos síndrômicos têm sido realizados (MANGOLD E, et al., 2010). Assim, têm se estabelecido associações de determinados genes ao desenvolvimento das FLP, como por exemplo, o Interferon Regulatory Factor 6 (IRF6), o Transforming Growth Factor Alpha (TGFA) e o Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (FGFR2).

No entanto, as evidências apontam para o modelo de herança multifatorial, que envolve os fatores de risco genéticos interagindo com variáveis ambientais (DIXON MJ, et al., 2011). O papel causal dos teratógenos na formação de fissuras têm sido esclarecidos em estudos da exposição materna a fatores como álcool, tabaco, uso de corticóides, de ácido valpróico e de ácido retinóico (MURRAY J, et al., 2002). Interações específicas genético ambientais aumentam o risco de formação de FLP não sindrômica. O tabagismo materno durante a gravidez dobra o risco de FLP e mulheres fumantes que apresentam algumas variações genéticas específicas (como nos genes GSTT1 e NOS3) terão um risco ainda maior (SHI M et al., 2007).

A exposição ao álcool através do consumo materno na gestação é outro fator de risco conhecido e o consumo de altas doses por curtos períodos, associado a variações no gene ADH1C aumentará ainda mais a prevalência de FLP (DeROO LA, et al., 2016). Fatores nutricionais como deficiência de folatos e de zinco podem influenciar o risco de desenvolvimento de FLP. A suplementação de ácido fólico no pré-natal leva à diminuição da prevalência de FLP associadas a outras malformações (GILDESTAD T, et al., 2015). Assim, recomendação de suplementação de ácido fólico para gestantes, previne problemas como espinha bífida, anencefalia e ainda se associa à diminuição da prevalência de alguns tipos de FLP (LEWIS CW, et al 2017).

Drogas anticonvulsivantes na gestação que interferem com o metabolismo dos folatos, assim como hipertermia, diabetes, obesidade materna, estresse, radiação ionizada e infecções também são considerados como fatores de risco para FLP não síndromicas (MOSSEY PA, et al; 2009).

Classificação morfológica

Historicamente a FLP é dividida FP isolada, FL isolada e FL associada a FP, no entanto, a expressão fenotípica é mais complexa e outros modelos de classificação são utilizados por clínicos e pesquisadores (DIXON MJ, et al., 2011; TRINDADE IEK e SILVA FILHO OG, 2007). Alguns centros especializados nacionais adotam a Classificação de SPINA modificada por Silva Filho. Trata-se de um sistema de classificação com base na embriologia e que utiliza como referência o Forame Incisivo (FI), vestígio da estrutura embrionária que separava o palato primário do palato secundário na vida intrauterina (FREITAS JAS, et al., 2012).

Assim, as fissuras pós-forames incisivas acometem o palato isoladamente, as fissuras transforame acometem lábio e palato e a pré-forame incisivo constitui a fissura isolada de lábio. As denominadas fissuras raras de face não têm vinculação com o FI (TRINDADE IEK e SILVA FILHO OG, 2007).

A referência ao fenótipo como a simples presença ou ausência de fissura, tem sido vista como insuficiente para o entendimento da etiologia e da epidemiologia da malformação (DIXON MJ, et al., 2011). Evidências sugerem que o espectro fenotípico deveria incluir também as manifestações subclínicas, que são alterações estruturais menores, muitas vezes presentes nos pacientes com FLP e nos familiares não aparentemente afetados (WEINBERG S, et al., 2008). Assim, alterações como a disruptura do músculo orbicular da boca (observado por ultrassonografia), presença de fossetas labiais, anomalias dentárias ou úvula bífida seriam considerados fenótipos subclínicos (WEINBERG S, et al., 2008; DIXON MJ, et al., 2011).

Diagnóstico

O diagnóstico pré-natal é possível através do exame de ultrassonografia (US). Com o adequado posicionamento da face, a FL pode ser detectada no segundo trimestre de gestação, enquanto a observação do palato é mais complexa e requer recursos tecnológicos mais sofisticados como US tridimensional (ROTTEN D e LEVAILLANT JM, 2004). Esforços para o diagnóstico pré-natal são justificáveis, pois possibilitam aos pais prepararem-se emocionalmente e obterem informações apropriadas e aconselhamento a respeito da anomalia (DIXON MJ, et al., 2011).

Não raro, a fissura é percebida apenas ao nascimento ou ainda mais tardiamente, após a alta da maternidade (LEWIS CW, et al., 2017). Os pacientes com atrasos no diagnóstico frequentemente evoluem com problemas alimentares e regurgitação nasal. Assim, a inspeção visual do palato e a palpação devem ser realizadas logo ao nascimento para checar a presença de fissuras (LEWIS CW, et al., 2017; BOYCE JO, et al., 2019).

Manifestações clínicas

Os problemas funcionais e estéticos causados pelas FLP são complexos e podem levar a manifestações clínicas e psicossociais secundárias, com importante repercussão na vida dos pacientes (MOSSEY PA, et al., 2009). Alguns fatores são determinantes para a maior intensidade das manifestações clínicas, como baixa idade, presença de fissura de palato, diagnóstico tardio e presença de outras malformações associadas (BOYCE JO, et al., 2019; MARTIN V e GREATREX-WHITE S, 2014).

Fissuras isoladas de lábio provocarão predominância de problemas estéticos, com possibilidade de alterações dentárias quando o arco alveolar é envolvido (FREITAS JAS, et al., 2012). O acometimento do palato (mesmo que isolado) se associa às manifestações clínicas mais intensas, apesar de causar menos alterações estéticas (BOYCE JO, et al., 2019).

As fissuras com comprometimento de lábio e palato unilaterais ao dividir a maxila em duas partes, levam à assimetria nasal, ruptura da musculatura perilabial e comunicação das cavidades oral e nasal. Esse espectro de alterações resultará em problemas alimentares e na fala. Indivíduos com fissuras bilaterais de lábio e palato terão segmentação maxilar em três partes, com projeção da pré-maxila, acarretando repercussões estéticas e funcionais expressivas (FREITAS JAS, et al., 2012).

Problemas alimentares

Cerca de um terço das crianças com FLP apresenta distúrbios alimentares em decorrência da dificuldade na formação da pressão negativa intraoral necessária à sucção e deglutição (REID J, et al, 2006). Existe uma correlação entre a amplitude, o tipo de fissura, a maturidade do recém-nascido e a quantidade de pressão gerada durante a alimentação. Crianças mais novas, com fissuras mais amplas terão maiores dificuldades à alimentação, com engasgos, refluxo nasal de alimentos e tempo prolongado de alimentação e consequentemente dificuldades no ganho de peso (MARTIN V e GREATREX-WHITE S, 2014).

Especial atenção deve ser dada ao aleitamento materno, pelos inúmeros benefícios à saúde do binômio mãe e filho (BOYCE JO, et al., 2019). Há evidências de que as crianças com acometimento de palato têm maiores dificuldades à amamentação, porém, o encorajamento e orientação de práticas apropriadas ao aleitamento materno são altamente recomendadas em todos os casos (BOYCE JO, et al., 2019). Posicionamento do bebê, oclusão da fissura de lábio com o dedo, expressão da mama são algumas técnicas utilizadas. Quando insuficientes, pode ser necessária a complementação do LM ordenhado com copo, colher ou seringa. Na impossibilidade de aleitamento materno, mamadeiras que facilitem o fluxo de leite, com fórmulas infantis são utilizadas (BOYCE JO, et al., 2019).

Mães com problemas para alimentar seus filhos são mais propensas a depressão, dificultando ainda mais os cuidados com o bebê com FLP (MARTIN V e GREATREX-WHITE S, 2014). Ainda, na fase de introdução da dieta sólida poderá ocorrer temor por parte dos cuidadores da criança, em oferecer alimentos novos, podendo resultar em insuficiente aporte de fibras e outros nutrientes (TRINDADE IEK e SILVA FILHO OG, 2007).

Distúrbios da fala e da audição

As alterações de fala decorrentes da FLP são diversas e em grande parte relacionam-se à disfunção do mecanismo velofaríngeo. Assim, ocorrem distúrbios articulatorios do desenvolvimento, distúrbios articulatorios compensatórios, distúrbios obrigatórios (como a hipernasalidade) e adaptações compensatórias, que atrapalham a inteligibilidade da fala (HOSSEINBAD HH, et al, 2015). De 10 a 25% dos pacientes com FLP terão persistência das dificuldades de fala, denominada insuficiência velofaríngea (IVF) após o reparo do palato (HOSSEINBAD HH, et al., 2015). Os problemas de fala devem ser acompanhados com cuidado, pois impactam negativamente em vários aspectos da vida, como socialização e desempenho escolar (LEWIS CW, et al, 2017). A Otite Média com Efusão (OME) constitui uma preocupação em crianças com FLP. Ocorre por disfunção da tuba auditiva e associa-se à perda auditiva em grande porcentagem dos casos (KUO CL et al., 2014).

Problemas psicossociais pessoais e familiares

Os pacientes com FLP enfrentam o estresse muito precocemente na vida. Procedimentos cirúrgicos, dificuldades com a fala e alimentação, insatisfação com a aparência, menor aceitação social, dificuldades escolares e bullying são frequentes fatores de estresse (WHEBY G, et al., 2012). Independentemente de idade, sexo e diferenças culturais, os indivíduos com FLP tem um ajuste psicossocial pior que os indivíduos sem FLP (HUTCHINSON K, et al., 2011). Sintomas de depressão e ansiedade são frequentemente observados em crianças com FLP (HUNT O, et al., 2005). Os adolescentes relatam experiências estigmatizantes que afetam a qualidade de vida (LEWIS CW, et al., 2017).

O estresse acomete também os pais das crianças com FLP. O nascimento de um filho com a malformação pode evocar sentimentos conflitantes, como culpa, choque e preocupações com o futuro (NELSON PA, et al., 2012). Há dificuldades em apresentar o recém-nascido aos familiares, incertezas, necessidade de preparação para as cirurgias e para o tratamento prolongado. Assim, o suporte psicológico para o enfrentamento do estresse, da ansiedade e do medo é crucial para o paciente e familiares (NELSON PA, et al., 2012).

Crescimento e desenvolvimento físico

Existem controvérsias com relação ao padrão de crescimento das crianças com FLP não sindrômicas (MARQUES IL, et al., 2009). O desenvolvimento físico insatisfatório tem relação com nutrição inadequada, problemas crônicos de saúde e doenças genéticas.

O paciente com FLP não sindrômica poderá apresentar medidas de peso e altura menores no primeiro ano de vida, com recuperação gradual até o final do segundo ano de idade (MARQUES IL, et al., 2009). As dificuldades alimentares e doenças respiratórias podem justificar esse impacto negativo da FLP no crescimento físico.

Comorbidades para além do complexo craniofacial

A FLP representa um distúrbio de longa evolução que vai muito além do complexo craniofacial, repercutindo em vários outros sistemas do organismo e o reconhecimento deste fato possibilita a elaboração de protocolos visando proporcionar um padrão de vida mais saudável ao paciente (DIXON MJ, et al., 2011).

Estudo nacional realizado em 2018 estimou em 45,7% a prevalência de comorbidades em pacientes com FLP, incluindo problemas como anemias (16,2%), doenças respiratórias (12,2%), cardíacas (9,8%) e neurológicas (8,1%) (SILVA HPV, et al, 2018). Metade dos pacientes com atraso concomitantemente nas áreas motora, de fala e comportamental (8,1% do total) não recebiam nenhuma terapia de suporte. Condições adicionais como transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor e dislexia são também observados (FERAGEN KB, et al., 2015).

Ainda, o acompanhamento ao longo prazo de indivíduos com FLP demonstra maior risco de mortalidade, problemas de saúde mental e de câncer quando comparados aos indivíduos saudáveis (CRHISTENSEN K, et al., 2004; ZHU JL, et al., 2002). Alguns genes têm sido simultaneamente associados ao câncer e às anomalias craniofaciais, como é o caso das mutações no gene CDH1, observadas em famílias com história de câncer gástrico difuso e FLP (FREBOURG T, et al., 2006).

A identificação dos problemas adversos associados às FLP no decorrer da vida, não diretamente relacionados à malformação, pode resultar em melhoria das condições de saúde do paciente, por permitir o reconhecimento dos riscos em seus estágios precoces (DIXON MJ, et al., 2011, STOCK NM, et al., 2015). São poucos os estudos disponíveis sobre as repercussões da FLP em sistemas orgânicos não diretamente relacionados à malformação. Poucos também são os conhecimentos da evolução ao longo prazo do paciente adulto (STOCK NM, et al., 2015).

Ainda, o entendimento de que a FLP é uma condição para toda a vida, reforça a necessidade de mais pesquisas nos diferentes domínios interpessoais, auto estima, vida profissional e afetiva nas diversas fases da vida (STOCK NM, et al., 2015; ZEITNOGLU S e DAVEY MP, 2012). Estes estudos permitiriam identificar os fatores que contribuem para o estresse psicológico e resiliência, bem como os períodos de risco e oportunidades para ao crescimento pessoal (STOCK NM, et al., 2015).

Protocolos de tratamento

A interdisciplinaridade é altamente recomendável, para enfrentamento das necessidades múltiplas do paciente com FLP e da família. A equipe deve incluir médicos, fonoaudiólogos, psicólogos, geneticistas, nutricionistas, dentistas, enfermeiros e outros profissionais (LEWIS CW, et al., 2017). Porém não há um consenso de tratamento entre os diferentes serviços pelo mundo e os protocolos podem variar (CHEPLA KJ e GOSAIN AK, 2013).

No Brasil, existem serviços especializados, como é o caso do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC-USP), cujo protocolo segundo FREITAS JAS, et al (2012) é descrito abaixo: A data da primeira visita do paciente ao hospital é recomendada no pré-natal ou logo nos primeiros dias após o nascimento. Nessa oportunidade, serão realizados esclarecimentos a respeito do diagnóstico, do manejo dos problemas associados à FLP e é delineado o tratamento ao longo prazo.

As primeiras cirurgias reparadoras são, usualmente, a queiloplastia realizada aos 3 meses de idade, e a palatoplastia aos 12 meses. As cirurgias reparadoras visam um equilíbrio entre o crescimento craniofacial e o desenvolvimento da fala do paciente com FLP. O objetivo da queiloplastia é a melhora da competência oral, da simetria e da estética. As técnicas mais utilizadas são as de Millard (fissuras bilaterais) ou de Fisher (unilaterais).

Recomenda-se para a adesão do lábio, que o lactente pese no mínimo 4 Kg e tenha nível de hemoglobina de 9,5 g/dl ou mais, para menores riscos cirúrgicos. A palatoplastia, fecha a conexão entre as cavidades oral e nasal e reconstrói a musculatura palatina favorecendo o desenvolvimento da fala. Os riscos da cirurgia de palato incluem a formação de fistula, disfunção velofaríngea, distúrbios respiratórios do sono e distúrbios do crescimento da maxila (CHEPLA KJ e GOSAIN AK, 2013).

Ainda segundo o protocolo do HRAC-USP, aproximadamente aos 6 anos de idade, cirurgias secundárias para aprimoramento estético, funcional ou correção de possíveis fístulas de palato podem ser realizadas. Na adolescência, as correções nasais, como a rinosseptoplastia e as cirurgias ortognáticas podem ser necessárias. No período entre as cirurgias, efetua-se acompanhamento médico, o monitoramento da fala e da audição. Tratamento odontológico para minimizar as discrepâncias maxilo mandibulares e os problemas de dentição são realizados até o final da maturação esquelética. Na adolescência os cuidados ao paciente visam a melhora da oclusão e posicionamento dentários, a permeabilidade nasal, e as relações esqueléticas da face.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A FLP representa uma anomalia frequente, que requer tratamento especializado ao longo da vida do paciente. Apesar dos grandes avanços na compreensão dos problemas enfrentados pelos indivíduos com FLP, algumas questões permanecem pouco estudadas e merecem atenção, como é o caso das comorbidades manifestadas nos diferentes sistemas orgânicos. Os protocolos de tratamento podem variar em alguns aspectos entre diferentes serviços, mas a maioria dos autores ressaltam a importância da equipe interdisciplinar, do acompanhamento ao longo prazo e das pesquisas, para o manejo correto do paciente com FLP.

REFERÊNCIAS

1. BOYCE JO, et al. Academy of Breastfeeding Medicine ABM Clinical Protocol #17: Guidelines for Breastfeeding Infants with Cleft Lip, Cleft Palate, or Cleft Lip and Palate—Revised 2019. *Breastfeed Med*, 2019;14(7):437-444.
2. BRITTON KF, et al. An investigation into infant feeding in children born with a cleft lip and/or palate in the West of Scotland. *Eur Arch Pediatr Dent*, 2011;12(5):250-5.
3. BURG ML, et al. Epidemiology, Etiology, and Treatment of Isolated Cleft Palate. *Front. Physiol*, 2016;7:67.
4. CHRISTENSEN K, et al. Long term follow up study of survival associated with cleft lip and palate at birth. *BMJ*, 2004;328(7453):1405.
5. CHEPLA KJ, GOSAIN AK. Evidence-based medicine: cleft palate. *Plast Reconstr Surg*, 2013;132(6):1644–1648.
6. DeROO LA, et al. Maternal alcohol binge-drinking in the first trimester and the risk of orofacial clefts in offspring: a large population based pooling study. *Eur J Epidemiol*, 2016;31(10):1021-1034.
7. DIXON MJ, et al. Cleft lip and palate: synthesizing genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet*, 2011;12(3):167–178.
8. FERAGEN KB, et al. Toward a Reconsideration of Inclusion and Exclusion Criteria in Cleft Lip and Palate: Implications for Psychological Research. *The Cleft Palate Craniofac J*, 2014;51(5):569–578.
9. FREBOURG T, et al. Cleft lip/palate and CDH1/E-cadherin mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *J Med Genet*, 2006;43:138–142.
10. FREITAS JAS, et al. Rehabilitative treatment of cleft lip and palate: experience of the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies/USP (HRAC/USP), Part 1: overall aspects. *J Appl Oral Sci*, 2012; 20:9-15
11. GILDESTAD T, et al. Folic acid supplements and risk for oral clefts in the newborn: a population-based study. *Br J Nutr*, 2015;114(9):1456-1463.
12. GROSEN D, et al. A cohort study of recurrence patterns among more than 54,000 relatives of oral cleft cases in Denmark: support for the multifactorial threshold model of inheritance. *J Med Genet*, 2010;47(3):162-168.
13. HOSSEINABAD HH, et al. Incidence of velopharyngeal insufficiency and oronasal fistulae after cleft palate repair: A retrospective study of children referred to Isfahan Cleft Care Team between 2005 and 2009. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2015;79(10):1722–1726.
14. HUNT O, et al. The psychosocial effects of cleft lip and palate: a systematic review. *Eur J Orthod*, 2005;27(3):274-85.
15. HUTCHINSON K, et al. The Psychosocial Effects of Cleft Lip and Palate in Non-Anglo Populations: A Cross-Cultural Meta-Analysis. *Cleft Palate Craniofac J*, 2011;48(5):497-508.
16. KUO CL, et al. Grommets for otitis media with effusion in children with cleft palate: a systematic review. *Pediatrics*, 2014;134(5):983–994.
17. LEWIS CW, et al. The Primary Care Pediatrician and the Care of Children with Cleft Lip and/or Cleft Palate. *Pediatrics*, 2017;139(5):e20170628.
18. MANGOLD E, et al. Genome-wide association study identifies two susceptibility loci for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Nat Genet*, 2010; 42:24–26.

19. MARQUES IL, et al. Longitudinal study of growth of children with unilateral cleft-lip palate from birth to two years of age. *Cleft Palate Craniofac J*, 2009;46(6):603-609.
20. MARTIN V, GREATREX-WHITE S. An evaluation of factors influencing feeding in babies with a cleft palate with and without a cleft lip. *J Child Health Care*, 2014;18(1):72-83.
21. MOSSEY PA, et al. Cleft lip and palate. *Lancet*, 2009; 374:1773-1785.
22. MURRAY J. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clin Genet*, 2002;61:248-256.
23. NELSON PA, et al. Parents' experiences of caring for a child with a cleft lip and/or palate: a review of the literature. *Child Care Health Dev*, 2012;38(1):6-20.
24. REID J, et al. A prospective longitudinal study of feeding skills in a cohort of babies with cleft conditions. *Cleft Palate Craniofac J*, 2006;43(6):702-709.
25. ROTTEN D, LEVAILLANT JM. Two and three-dimensional sonographic assessment of the fetal face. 2 Analysis of cleft lip, alveolus and palate. *Ultrasound in Obstet Gynecol*, 2004;24(4): 402-411.
26. SHI M, et al. Orofacial cleft risk is increased with maternal smoking and specific detoxification gene variants. *Am J Hum Genet*, 2007; 80(1):76-90.
27. SILVA HPV, et al. Risk factors and comorbidities in Brazilian patients with orofacial clefts. *Braz. oral res*, 2018;32:e24.
28. SOUSA GF, RONCALLI AG. Orofacial clefts in Brazil and surgical rehabilitation under the Brazilian National Health System. *Braz. oral res*. 2017;31(0):e23.
29. STOCK NM, et al. It Doesn't All Just Stop at 18": Psychological Adjustment and Support Needs of Adults Born With Cleft Lip and/or Palate. *Cleft Palate Craniofac J*, 2015;52(5):543-554.
30. TRINDADE IEK, SILVA FILHO OG. Fissuras labiopalatinas: uma abordagem interdisciplinar. São Paulo: Ed. Santos, 2007; 335p.
31. VOLK AS, et al. The History and Mission of Smile Train, a Global Cleft Charity. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 2020;32(3):481-488.
32. WEHBY G, et al. Oral cleft and behavioral health of young children. *Oral Dis*, 2012;18(1):74-84.
33. WEINBERG S, et al. Rethinking isolated cleft palate: Evidence of occult lip defects in a subset of cases. *Am J Med Genet*, 2008;146A:1670-1675.
34. ZEYTINOGLU S, Davey MP. It's a privilege to smile: impact of cleft lip palate on families. *Fam Syst Health*, 2012;30(3):265-277.
35. ZHU JL, et al. Do parents of children with congenital malformations have a higher cancer risk? A nationwide study in Denmark. *Br J Cancer*, 2002; 87:524-528.

4.2 ARTIGO 2

CABELLO DOS SANTOS, E. A. M.; OLIVEIRA, T. M. de; SALMEN, I. C. D. Dor abdominal crônica em crianças e adolescentes: aspectos gerais. **REAS/EJCH**, v. 13, n. 4, p. e6768, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/reas.e6768.2021>. Acesso em: 08 jun. 2021.

Dor abdominal crônica em crianças e adolescentes: aspectos gerais

Chronic abdominal pain in children and adolescents: general aspects

Dolor abdominal crónico en niños y adolescentes: aspectos generales

Eliane Alves Motta Cabello dos Santos^{1*}, Thais Marchini de Oliveira¹, Isabel Cristina Drago Salmen¹.

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão crítica da literatura sobre a Dor Abdominal Crônica (DAC) em crianças e adolescentes, com foco na dor de etiologia funcional. **Revisão bibliográfica:** A DAC tem alta prevalência em pediatria. O termo DAC inclui a dor de etiologia orgânica e a dor funcional. Na maioria dos casos, a DAC é considerada um distúrbio funcional do trato gastrointestinal, sendo definida como uma alteração do eixo cérebro intestinal. Segundo o Comitê de ROMA IV, a DAC funcional pode ser classificada em Dispepsia funcional, Síndrome do Intestino Irritável, Migrânea abdominal e Dor Abdominal Funcional sem outra especificação. O tratamento da dor funcional inclui educação, modificação dos fatores de estresse, intervenções dietéticas e quando necessárias, farmacoterapia e psicoterapia. **Considerações finais:** A DAC em pediatria representa um grande desafio. Constitui uma queixa de alta prevalência e que interfere no cotidiano do paciente. Recomenda-se uma abordagem biopsicossocial para evolução favorável. Muitos estudos ainda são necessários para otimizar compreensão e manejo do paciente pediátrico com DAC.

Palavras-chave: Dor abdominal, Crianças, Adolescentes.

ABSTRACT

Objective: To review the current scientific literature on Chronic Abdominal Pain (CAP) in children and adolescents, with focus on the functional etiology. **Bibliography review:** CAP is highly prevalent in the general pediatric population. CAP is a descriptive term that includes organic and functional etiology for abdominal pain. Most CAP cases are functional conditions and have been defined as a disorder of the brain-gut axis. The ROME IV Committee has classified the Functional abdominal pain disorders as Functional Dyspepsia, Irritable Bowel Syndrome, Abdominal Migraine and Functional Abdominal Pain Not Otherwise Specified. The treatment includes education, modification of stress factors, dietary interventions and when necessary, pharmacotherapy and psychotherapy. **Final considerations:** The CAP represents a challenge in pediatrics. CAP has a high prevalence and may interfere with the patient's daily life. A biopsychosocial approach is recommended for a favorable outcome. Further studies are necessary for a better understanding and management of CAP in the pediatric population.

Keywords: Abdominal pain, Children, Adolescents.

RESUMEN

Objetivo: Revisar la literatura científica actual sobre el Dolor Abdominal Crónico (DAC), centrándose en la etiología funcional del dolor en niños y adolescentes. **Revisión bibliográfica:** El DAC en pediatría es una causa común de consulta médica. El término DAC incluye el dolor de etiología orgánica y funcional. En la mayoría de los casos, se considera el DAC un trastorno funcional del tracto gastrointestinal, definiéndose como una alteración del eje cerebral intestinal. Según los criterios de Roma IV para niños y adolescentes, se clasifica el DAC en: Dispepsia funcional, Síndrome del intestino irritable, Migraña abdominal, Dolor abdominal funcional sin otra especificación. El tratamiento del DAC funcional incluye educación, modificación de los factores de estrés, intervenciones dietéticas y, cuando sea necesario, farmacoterapia y psicoterapia. **Consideraciones finales:** El DAC constituye un desafío constante para pediatras. Es una entidad clínica frecuente, que interfiere en la vida diaria del paciente. Se recomienda un abordaje biopsicossocial para un resultado favorable. Se necesitan más estudios para optimizar la comprensión y el tratamiento de los pacientes con DAC pediátrica.

Palabras clave: Dolor abdominal, Niños, Adolescentes.

¹ Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC) da Universidade de São Paulo (USP), Bauru - SP. *E-mail: elianecabello@usp.br

INTRODUÇÃO

A Dor Abdominal Crônica (DAC) representa um sintoma de alta prevalência em crianças e adolescentes, com média mundial estimada em 13,9% (95% IC 11,8–15,3) (KORTERINK JJ, et al., 2015). Manifesta-se geralmente com episódios recorrentes de evolução crônica e afeta profundamente o cotidiano do paciente (BRUSAFERRO A, et al., 2018). Acarretam impacto negativo na qualidade de vida, tornando-se um grande desafio para pais e pediatras (KLEINMAM RE, et al., 2018).

A DAC foi definida inicialmente em 1958 e descrita como uma síndrome dolorosa que acomete crianças com 3 anos ou mais, com pelo menos três episódios de dor abdominal, por pelo menos três meses durante o ano anterior e com episódios fortes o suficiente para interromper as atividades do paciente (APLEY J e NAISH N, 1958). Os critérios de APLEY para definição de DAC, permanece sendo de escolha para muitos estudos atuais (KORTERINK JJ, et al., 2015).

O termo DAC abrange a dor abdominal de etiologia orgânica e a dor abdominal funcional (DI LORENZO C, et al., 2005). A maioria dos casos de DAC é considerada como um Distúrbio Funcional do Trato Gastrointestinal (DFTGI), sendo entendida como um distúrbio do eixo cérebro intestinal. A DAC de etiologia funcional ocorre na ausência de fatores patológicos de base e tem sido estudada, classificada e seus critérios periodicamente divulgados pelo Comitê de ROMA desde 1988 (DROSSMAN DA, 2016).

O diagnóstico da DAC baseia-se na entrevista com os pais e com a criança e no exame físico, sendo de interesse a diferenciação entre etiologia orgânica ou funcional (NIGHTINGALE S e SHARMA A, 2020). No entanto, são poucos os itens da história e do exame físico que sinalizem a possibilidade de uma doença de base. De acordo com especialistas é a presença dos chamados sinais de alarme (SA) que sugere maior probabilidade de uma patologia como causa de DAC (DI LORENZO C, et al., 2005, HYAMS JS, et al., 2016).

Os SA clássicos incluem perda de peso inexplicável, presença de sangue nas fezes, desaceleração do crescimento físico, vômitos ou diarreias significantes, febre de origem indeterminada e disfagia (DI LORENZO C, et al., 2005; CHIOU E e NURKO S, 2011, REUST CE e WILLIAMS A, 2018).

O manejo do paciente com dor de etiologia orgânica é voltado para doença de base, enquanto os casos funcionais requerem tratamento complexo, com abordagem biopsicossocial e parceria médico-família-paciente (BRUSAFERRO A, et al., 2018). São componentes do tratamento da dor funcional: a educação do paciente e da família, a modificação dos fatores físicos e psicológicos de estresse, as intervenções dietéticas e quando necessárias, farmacoterapia e psicoterapia (DROSSMAN DA, 2016; NIGHTINGALE S e SHARMA A, 2020).

Ressalta-se que é improvável que qualquer terapia isoladamente obtenha a cura definitiva deste problema crônico. Muitos estudos são necessários para otimização do tratamento da DAC em pediatria e para melhor compreensão do tema (KLEINMAM RE, et al., 2018).

O objetivo desta pesquisa foi o de realizar uma revisão narrativa ampla do assunto DAC em crianças e adolescentes, abrangendo a epidemiologia, fisiopatologia e manejo do paciente.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Epidemiologia da DAC

A prevalência da DAC em pediatria é elevada, havendo uma ampla variação entre os trabalhos realizados nas diferentes regiões do mundo (KORTERINK JJ, et al, 2015). Esta divergência decorre dos múltiplos critérios de definição, das metodologias utilizadas e diferenças ambientais e genéticas. Entre crianças europeias, a prevalência de DAC é de cerca de 10%, e no Brasil, segundo pesquisa realizada em duas cidades diferentes, encontrou-se prevalência de 21,6% e 21,9% (KORTERINK JJ, et al., 2015).

Meninas são mais acometidas por DAC quando comparadas aos meninos (1,4:1) na maioria dos estudos, em decorrência de questões hormonais ou maior tendência de verbalização da dor pelas meninas (KORTERINK JJ, et al., 2015).

Definição da Dor Abdominal Crônica

Segundo a Sociedade Norte Americana de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição (NASPGHAN) a DAC consiste em um quadro de dor abdominal de longa duração (usualmente mais de três meses) que pode se apresentar com um padrão contínuo ou intermitente (Dor Abdominal Recorrente ou DAR). Ressalta-se que os termos DAC ou DAR são descritivos e não diagnósticos, pois abrangem a dor abdominal de etiologia orgânica e a dor abdominal funcional (DI LORENZO C, et al., 2005).

Etiologia e fisiopatologia: dor abdominal crônica de causa orgânica

A fisiopatologia da DAC de etiologia orgânica está relacionada à lesão tissular inerente a cada tipo específico de doença, podendo ser associada principalmente à inflamação, a um processo obstrutivo, metabólico, neoplásico ou infeccioso (**Quadro 1**) (KLEINMAM RE, et al., 2018). Uma causa orgânica é encontrada na minoria das crianças com DAC, de 5 a 10% dos casos (REUST CE e WILLIAMS A, 2018).

Quadro 1 - Causas principais de dor abdominal de etiologia orgânica.

Trato gastrointestinal	Refluxo gastroesofágico
	Gastrite
	Úlcera
	Esofagite
	Parasitoses
	Doença Inflamatória Intestinal
	Divertículo de Meckel
	Má rotação com vólvulos intermitentes
Trato urogenital	Infecção urinária
	Hidronefrose
	Urolitíase
	Dismenorreia
	Doença Inflamatória pélvica
Vesícula, fígado e pâncreas	Cálculo vesical
	Pancreatite
	Abcesso hepático
	Hepatite
Miscelânea	Neoplasias
	Anemia falciforme
	Vasculites
	Porfiria

Fonte: Santos EAMC, et al., 2021; adaptado de Kleinmam RE, et al., 2018.

Distúrbios da Dor Abdominal crônica de origem Funcional

Os critérios de ROMA são diretrizes baseadas em sintomas clínicos, que têm possibilitado a padronização das definições dos DFTGI e os estudos da sua fisiopatologia e tratamento, sob diferentes pontos de vista (HYAMS JS, et al., 2016). São definidos os seguintes distúrbios da dor abdominal funcional para crianças e adolescentes de quatro a dezoito anos (critérios de ROMA IV): Dispepsia Funcional (DF), Síndrome do Intestino Irritável (SII), Migrânea Abdominal e Dor Abdominal Funcional Sem Outra especificação (HYAMS JS, et al., 2016).

Os DFTGI têm origem multifatorial e o modelo teórico mais aceito para explicá-las é o modelo biopsicossocial, que tem como substrato neuro anatômico a conexão cérebro intestinal (DROSSMAN DA, 2016). Esse circuito comunica, via neurotransmissores, os centros cognitivos e emocionais do cérebro (Sistema Límbico, constituído pelo hipotálamo, Córtex Cingulado Anterior (CCA) e amígdala) com o TGI e vice-versa. Emoções como medo, ansiedade, estímulo doloroso, e estresse podem interferir com a fisiologia do TGI (JONES MP, et al., 2006). Assim, distúrbios de motilidade, hipersensibilidade visceral, alteração da mucosa, da microbiota intestinal e do processamento do sistema nervoso central fazem parte da fisiopatologia da dor funcional e são descritos a seguir:

Hipersensibilidade visceral e alteração da modulação central da sensação de dor

A dor tem um componente sensório- discriminativo e um componente afetivo-motivacional (KLEINMAM RE, et al., 2018). O primeiro compreende a localização e intensidade da dor, seguindo a via do intestino em direção à medula espinhal, porção ventral posterior do Tálamo, Ínsula e Lobo Temporal. O componente afetivo-motivacional compreende o sofrimento resultante da dor e usa via medula espinhal em direção à formação reticular do tronco cerebral, via porção medial do tálamo para o sistema límbico, particularmente para o CCA, que proporciona a sensação desagradável da dor (KLEINMAM RE, et al., 2018).

A Hipersensibilidade visceral é resultado da sensibilização dos neurônios entéricos e medulares, modulação anormal das vias ascendentes, da integração cortical e das vias descendentes inibitórias (JONES MP, et al., 2006). O paciente com dor funcional tem regulação anormal do eixo Hipotálamo-Hipofisário-Adrenal (EHHA) e maior liberação de cortisol à estimulação visceral (CHANG L, et al., 2009). Como consequência, baixo limiar de dor para sensações retais ou sensação de desconforto pós prandial podem ser observados (CHANG L et al., 2009).

Alteração de motilidade e de permeabilidade intestinal

Lentificação do esvaziamento gástrico e menor amplitude de contrações do antro em pacientes com DAC funcional sugerem a participação de distúrbios de motilidade na patogênese da dor (DEVARANAYANA NM, et al., 2012).

Nos indivíduos saudáveis a barreira intestinal (constituída pelas secreções, pela microbiota e pelo epitélio) protege o organismo contra componentes do conteúdo luminal e regula a permeabilidade intestinal (SHULMAN RJ, et al., 2014). Algumas lesões podem aumentar a permeabilidade intestinal e facilitar o acesso do conteúdo luminal através da parede intestinal, provocar reações inflamatórias e modular as funções sensorial e motora (SHULMAN RJ, et al., 2014).

Fatores genéticos

A criança com DAC tem maiores chances de ter um familiar, especialmente a mãe, com um DFTGI (BUONAVOLONTÀ R, et al., 2010). Esta recorrência familiar dos DFTGI sugere uma transmissibilidade genética, no entanto, genes específicos que possam estar envolvidos de maneira a explicar a etiologia isoladamente, ainda não foram encontrados. Há evidências de que a aprendizagem de comportamento perante a doença e os fatores ambientais como dieta e estilo de vida, tenham um papel mais expressivo do que os fatores genéticos na origem da DAC funcional (BUNAVOLONTÀ R, et al., 2010, RAMCHAMDANI PG, et al., 2006).

Inflamação

A ocorrência de gastroenterite bacteriana, por exemplo, por *Shigella*, pode ser associada ao desenvolvimento de SII em algumas crianças (THABANE M, et al., 2010). A infecção pode levar à inflamação, alteração de microbiota e aumento da permeabilidade intestinal (SIMRÉN M, et al., 2013). Apesar da resolução da inflamação aguda, podem ocorrer mudanças persistentes no aparato neuromuscular intestinal (THABANE M, et al., 2010).

Microbiota

O subgrupo de crianças com infecção intestinal e que evolui com SII e DF sugere que a microbiota intestinal possa ter uma participação na patogênese da DFTGI (SIMRÉN M, et al., 2013). A hipótese é a de

que mudanças na microbiota contribuam para as DFTGI através de interações com fatores do hospedeiro, como idade, dieta e constituição genética. Estas interações se relacionam a mudanças na função neuro sensorial do intestino e da função de barreira do intestino e /ou do eixo cérebro intestinal (SIMRÉN M, et al., 2013).

Eventos estressantes precoces ou tardios

O início da vida representa um período de vulnerabilidade aos fatores de estresse, devido à grande neuroplasticidade cerebral nos primeiros anos, sendo ainda, uma fase de imaturidade das vias inibitórias descendentes e dos sistemas sensoriais somáticos e viscerais (HERMANN C, et al., 2006).

Eventos estressantes, físicos e psicológicos, nas fases iniciais da infância têm sido apontados como fatores contribuintes para a sensibilização visceral aferente, com repercussões ao longo da vida (CHITKARA DK, et al., 2008; RAMCHANDANI PG, et al., 2006). É demonstrado que crianças com DAC têm mais antecedentes traumáticos como doenças, internações e cirurgias, e mais estresse associado a esses eventos do que os controles saudáveis (BONILHA S e SAPS M, 2013). Sofrer *bullying* ou estresse em fases mais tardias na vida também têm se associado à maior tendência a apresentar DAC funcional (FEKKES M, et al., 2006).

Comorbidades psicológicas

Estudos clínicos e epidemiológicos encontram associação entre depressão, ansiedade e os DFTGI (SAPS M, et al., 2009; CAMPO JV, et al., 2004). A ansiedade parece preceder a dor, enquanto a depressão geralmente ocorre após o início da dor (SHELBY GB, et al., 2013). A hipótese é de que a depressão, a ansiedade e os DFTGI dividiriam os mesmos fatores de risco ou se constituiriam em manifestações diferentes do mesmo problema (SAPS M et al., 2009).

Mecanismos inadequados para lidar com a dor, como isolamento social ou ainda catastrofização da dor (que consiste em imaginar a pior evolução possível) são associados à depressão e à menor qualidade de vida (KAMINSKY L, et al., 2006).

Diagnóstico

Avaliação clínica e os sinais de alarme (SA)

A apresentação clínica associada a uma história médica bem estruturada com os pais e o paciente compõem a abordagem recomendada para o diagnóstico da DAC (KAMINSKY L, et al., 2018). De particular importância é avaliar os estressores ambientais, os distúrbios sociais e psicológicos de base e o histórico alimentar (HYAMS JS, et al., 2016).

A caracterização da dor inclui localização, irradiação, severidade, tempo de evolução e sinais e sintomas associados. Segundo o Comitê de ROMA IV, o diagnóstico de DAC funcional deve ser baseado em sintomas e se após avaliação médica apropriada os sintomas não puderem ser atribuídos a outra condição médica, a origem funcional da dor é confirmada (HYAMS JS, et al., 2016).

No entanto, a exclusão de doença orgânica continua sendo um desafio para o pediatra devido à heterogeneidade dos DFTGI. A presença de determinados sinais (SA) sugere a existência de uma doença de base para a DAC (**Quadro 2**). Assim, a identificação dos SA diminuiria a solicitação de exames desnecessários e invasivos, ajudando o pediatra a direcionar testes diagnósticos específicos (EL-CHAMMAS K, et al., 2013, CHIOU E e NURKO S, 2011).

Os níveis de evidência e o valor preditivo de alguns SA anteriormente aceitos, têm sido questionados. É o caso do despertar noturno por dor, e das dores articulares pois estes também ocorrem em pacientes com dor funcional (EL CHAMMAS K, et al., 2013). Por outro lado, presença de anemia, hematoquesia e perda de peso tem 94% de sensibilidade para o diagnóstico de DAC orgânica (EL CHAMMAS K, et al., 2013; REUST CE e WILLIAMS, 2018).

Assim, avaliação clínica deve levar em consideração que os SA devem ser colocados no contexto da história clínica e do exame físico (HYAMS JS, et al., 2016).

Quadro 2 - Potenciais sinais de alarme em crianças com Dor Abdominal Crônica.

História familiar de Doença inflamatória intestinal, doença celíaca ou úlcera péptica
Dor persistente quadrante superior ou inferior direito
Perda de sangue gastrointestinal
Perda de peso
Desaceleração do crescimento
Disfagia
Odinofagia
Vômitos persistentes
Diarreia noturna
Doença perianal
Febre inexplicada

Fonte: Santos EAMC, et al., 2021; adaptado de Hyams JS, et al., 2016.

Exames laboratoriais

É recomendada uma investigação limitada e baseada nos achados clínicos. Alguns autores consideram a realização de exames complementares desnecessária na ausência de SA, pelo custo financeiro, por não ajudar o diagnóstico e ainda, por prejudicar a relação médico paciente (CHIOU E e NURKO S, 2011). Outros autores, porém, justificam a solicitação de exames na ausência de SA pela falta de garantias da inexistência de problemas orgânicos nesta situação (TOLONE C, et al., 2017). Na prática, observa-se que parte considerável dos pacientes com DAC acabam sendo submetidos a exames diagnósticos, alguns deles invasivos, desnecessários e o custo financeiro final pode ser elevado (DHROOVE G, et al., 2010).

De acordo com a avaliação médica, alguns exames podem ser solicitados para ajuda diagnóstica, como hemograma, Proteína C Reativa, avaliação de urina e urocultura, exames de fezes para pesquisa de parasitas, sorologia para doença celíaca, calprotectina fecal e outros (Di LORENZO C, et al., 2005). Exames de imagem como Ultrassom e Endoscopia Digestiva Alta oferecem pouco auxílio diagnóstico e devem ser solicitados apenas na presença de queixas específicas (DHROOVE G, et al., 2010).

Tratamento

Nos casos em que uma doença de base é identificada, o tratamento será especificamente direcionado para a patologia encontrada (CHIOU E e NURKO S, 2011). Com relação aos distúrbios da DAC funcional, é consenso que uma boa relação médico paciente, a abordagem psicossocial e empática com o paciente e familiares, além do reforço da benignidade do problema se associam aos melhores resultados terapêuticos (DROSSMAN, 2016; NIGHTINGALE S e SHARMA A, 2020).

Particularidades como a alta porcentagem de resposta terapêutica a placebo, estimadas em 16 a 71,4% em estudos realizados em adultos, demonstram a necessidade de estudos randomizados e placebo controlados na área (PATEL SM, et al., 2005). Enfatiza-se que as intervenções terapêuticas devem ser no sentido de reduzir o sofrimento e melhorar a qualidade de vida, visando performance escolar adequada e bom padrão de sono (BRUSAFERRO A, et al., 2018).

Educação do paciente e da família

Segundo Drossman DA (2016), a educação da família e do paciente é parte importante do tratamento. Enfatizar que a dor é real, apesar da ausência de patologia de base, e que o trato digestório está reagindo de forma exagerada aos estímulos alimentares, hormonais e ao estresse. Ainda, orientar que a resposta dos pais aos sintomas é importante para o tratamento, devendo ser de suporte e compreensão, evitando o reforço do foco na doença (BRUSAFERRO A, et al., 2018). Muitos pais relutam em aceitar o papel dos fatores psicológicos na gênese da dor, mas este reconhecimento ajuda no controle dos sintomas (WALKERS LS, et al., 2012).

Intervenções dietéticas

Modificações dietéticas são as estratégias mais comuns no manejo da criança com DAF. É frequente os pais atribuírem aos alimentos as queixas de seus filhos, pois alguns sintomas pioram no período pós prandial, porém, causas não específicas como aumento da motilidade intestinal após ingestão também podem estar envolvidas (BRUSAFERRO A, et al., 2018).

Identificar e reduzir ou eliminar substâncias da dieta que agravem os sintomas do paciente, por meio de um diário alimentar se necessário, pode ser de ajuda no controle da dor (DROSSMAN DA, 2016). As evidências atuais, contudo, são fracas no sentido de se indicar uma dieta específica para os casos de DAC funcional (BRUSAFERRO A, et al., 2018).

Alguns autores sugerem o controle da ingestão dos chamados FODMAPS (oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis), que conhecidamente têm efeito fermentativo, em casos selecionados (de ROEST RH, et al., 2013). Ainda, a correção da ingestão de fibras nos pacientes com constipação intestinal associada à DAC parece ser benéfica (BRUSAFERRO A, et al., 2018).

Administrar probióticos para os casos de SII pós gastroenterite ou após o uso de antibióticos, com destaque para o *Lactobacillus rhamnosus* GG, tem sido recomendado (HORVATH A, et al., 2011). As evidências atuais, contudo, são fracas no sentido de se indicar uma dieta específica para os casos de DAC funcional (BRUSAFERRO A, et al., 2018)

Tratamento farmacológico

O tratamento medicamentoso visa o alívio dos sintomas nos casos não responsivos às medidas anteriormente discutidas. Em determinadas situações, como na presença de distensão pós prandial, gases intestinais, contrações intestinais ou refluxo gastroesofágico a terapia antirrefluxo ou o uso de antiespasmódicos poderiam ser úteis (KAMINSKY L, et al., 2006).

No entanto, medicamentos de efeitos antiespasmódicos, anti-histamínicos, antidepressivos, pró-cinéticos e outros não demonstram evidências de eficácia fortes o suficiente para recomendação de uso rotineiro para DAC de origem funcional. Orienta-se cautela à interpretação dos resultados aparentemente satisfatórios de alguns estudos clínicos, pelo caráter flutuante da dor, que apresenta períodos de melhora espontânea, além de possível efeito placebo justificando a melhora clínica (MARTIN AE, et al. 2017).

Pesquisas futuras que contribuam para a melhor compreensão da etiologia da hipersensibilidade e das alterações de motilidade poderão favorecer novas estratégias de tratamento. Assim, a capacidade de modular as funções intestinais, as respostas ao estresse neuro-hormonal, as citocinas envolvidas na inflamação e o processamento central da informação de dor, são as perspectivas futuras de intervenção (KAMINSKY L, et al., 2006).

Manejo psicológico

Identificar e reverter o estresse físico e psicológico que desempenham papel no desencadeamento, exacerbação ou manutenção da dor são medidas importantes para o controle da dor (NIGHTINGALE S e SHARMA A, 2020).

A Terapia Cognitivo Comportamental (TCC), pode ser eficaz no tratamento dos distúrbios da DAC funcional, da ansiedade e da depressão (LALOUNI M, et al., 2016). A TCC consiste em melhorar a compreensão do problema, reforçar o comportamento positivo frente à dor, ensinar as habilidades cognitivas como evitar pensamentos negativos e utilizar distrações para lidar com o sintoma (LALOUNI M, et al., 2016).

Qualidade de vida e prognóstico

Os scores de qualidade de vida das crianças e adolescentes com DAC são baixos, sendo comparáveis aos dos pacientes com doença Inflamatória intestinal (YOUSSEF N, et al., 2006). A história natural da doença ainda é pouco conhecida e parcela considerável das crianças com DAC continuarão sintomáticas na fase adulta. História familiar positiva de DAC, recusa dos pais em aceitar o papel dos problemas psicossociais na gênese da dor, excesso de exames e consultas médicas, baixa autoestima e perfil disfuncional para lidar com o problema, relacionam-se com à persistência da dor (WALKER LS, et al., 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DAC em crianças e adolescentes na maioria das vezes representa um distúrbio de etiologia funcional, de fisiopatologia complexa e que requer uma abordagem biopsicossocial para evolução favorável. Uma abordagem gradual com educação, controle dos fatores de estresse e intervenções dietéticas é fortemente recomendada. Muitos estudos ainda são necessários para otimização do tratamento e compreensão da DAC funcional em pediatria.

REFERÊNCIAS

- 1- APLEY J, NAISH N. Recurrent abdominal pains: a field survey of 1,000 school children. *Arch Dis Child*, 1958;33(168):165-170.
- 2- BONILLA S, SAPS M. Early life events predispose the onset of childhood functional gastrointestinal disorders. *Rev Gastroenterol Mex*, 2013;78(2):82-89.
- 3- BRUSAFERRO A, et al. The Management of Paediatric Functional Abdominal Pain Disorders: Latest Evidence. *Pediatr Drugs*, 2018; 20:235-247.
- 4- BUONAVOLONTÀ R, et al. Familial aggregation in children affected by functional gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010;50(5):500-505.
- 5- CAMPO JV, et al. Recurrent abdominal pain, anxiety, and depression in primary care. *Pediatrics*, 2004;113(4): 817-824.
- 6- CHANG L, et al. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*, 2009;21(2):149-159.
- 7- CHITKARA DK, et al. Early life risk factors that contribute to irritable bowel syndrome in adults: a systematic review. *Am J Gastroenterol*, 2008;103(3):765-774.
- 8- CHIOU E, NURKO S. Functional abdominal pain and irritable bowel syndrome in children and adolescents. *Therapy*, 2011;8(3):315-331.
- 9- De ROEST RH, et al. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study. *Int J Clin Pract*, 2013;67:895-903.
- 10-DEVANARAYANA NM, et al. Delayed gastric emptying rates and impaired antral motility in children fulfilling Rome III criteria for functional abdominal pain. *Neurogastroenterol Motil*, 2012;24(5):420-425.
- 11-DHROOVE G, et al. A million-dollar work-up for abdominal pain: is it worth it? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010;51(5):579-583.
- 12-Di LORENZO C, et al. Chronic abdominal pain in children: a technical report of American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005;40(3):249-261.
- 13-DROSSMAN DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and ROME IV. *Gastroenterology*, 2016; 6(150):1262-1279.
- 14-EL-CHAMMAS K, et al. Red flags in children with Chronic abdominal pain and Crohn's disease- a single center experience. *The Journal of Pediatrics*, 2013;162(4):783-787.
- 15-FEKES M, et al. Do bullied children get ill, or do ill children get bullied? A prospective cohort study on the relationship between bullying and health-related symptoms. *Pediatrics*, 2006;117(5):1568-1574.
- 16-HERMANN C, et al. Long-term alteration of pain sensitivity in school-aged children with early pain experiences. *Pain*, 2006;125(3):278-285.
- 17-HORVATH A, et al. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011;33:1302-1310.
- 18-HYAMS JS, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/ adolescent. *Gastroenterology*, 2016;150(6):1456-1568.
- 19-JONES MP, et al. Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroenterol Motil*, 2006;18(2):91-103.
- 20-KAMINSKY L, et al. Psychological correlates of depression in children with recurrent abdominal pain. *J Pediatr Psychol*, 2006;31(9):956-966.
- 21-KLEINMAM RE, et al. Walker's Pediatric Gastrointestinal disease. 6th Ed. North Carolina. 2018, p. 2717-2778.
- 22-KORTERINK JJ, et al. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis. *PLoS One*, 2015;10(5): e0126982.
- 23-LALOUNI M, et al. Exposure-based cognitive behavior therapy for children with abdominal pain: A Pilot trial. *PLoS One*, 2016;11(10):e0164647.
- 24-MARTIN AE, et al. Pharmacological interventions for recurrent abdominal pain in childhood. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;3(3):CD010973.
- 25-NIGHTINGALE S, SHARMA A. Functional gastrointestinal disorders in children: What is new? *J Paediatr Child Health*, 2020;56(11):1724-1730.

- 26-PATEL SM, et al. The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*, 2005;17(3):332–340.
- 27-RAMCHANDANI PG, et al. Early parental and child predictors of recurrent abdominal pain at school age: result of a large population-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2006;45(6):729-736.
- 28-REUST CE, WILLIAMS A. Recurrent Abdominal Pain in Children. *Am Fam Physician*, 2018 ;97(12):785-793.
- 29-SAPS M, et al. A prospective school-based study of abdominal pain and other common somatic complaints in children. *J Pediatr*, 2009;154(3):322–326.
- 30-SHELBY GD, et al. Functional abdominal pain in childhood and long-term vulnerability to anxiety disorders. *Pediatrics*, 2013;132(3):475–482.
- 31-SHULMAN RJ, et al. Associations among gut permeability, inflammatory markers, and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol*, 2014;49(11): 1467–1476.
- 32-SIMRÉN M, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*, 2013;62(1):159–176.
- 33-THABANE M, et al. An outbreak of acute bacterial gastroenteritis is associated with an increased incidence of irritable bowel syndrome in children. *Am J Gastroenterol*, 2010;105(4):933–939.
- 34-TOLONE C, et al. Recurrent abdominal pain in children underlying pathologies in absence of alarm symptoms. *Minerva Pediatr*, 2017; 69(4):239-244.
- 35-WALKER LS, et al. Functional abdominal pain patient subtypes in childhood predict functional gastrointestinal disorders with chronic pain and psychiatric comorbidities in adolescence and adulthood. *Pain*, 2012;153(9):1798–1806.
- 36-YOUSSEF N, et al. Quality of life for children with functional abdominal pain: a comparison study of patients' and parents' perceptions. *Pediatrics*, 2006;117(1):54–59.

4.3 ARTIGO 3

O artigo apresentado a seguir, a ser submetido, foi escrito de acordo com as instruções e diretrizes do Multidisciplinary Scientific Journal Núcleo do Conhecimento para submissão de artigos.

Constipação intestinal em pediatria: revisão de literatura

Autores:

Eliane Alves Motta Cabello dos Santos

Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo (USP), Bauru – SP

Thais Marchini de Oliveira

Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo (USP), Bauru – SP

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão ampla do tema Constipação Intestinal (CI) em crianças e adolescentes, com foco na CI funcional. **Materiais e métodos:** Estudo de revisão crítica da literatura científica dos últimos 32 anos (1988-2020). Como estratégia de busca, foi realizado levantamento nas bases de dados, incluindo PubMed/MedLine, LiLacs e SciELO, combinando os descritores “constipação intestinal”, “crianças” e “adolescentes”. **Resultados:** A CI intestinal acarreta impacto negativo na qualidade de vida e tem alta prevalência em pediatria. A maioria dos casos de CI é considerada um Distúrbio Funcional do Trato Gastrointestinal. Fatores biopsicossociais, hábitos de vida e o comportamento retentivo têm papel na etiologia da CI funcional em crianças e adolescentes. O diagnóstico da CI funcional é clínico, e segundo os critérios diagnósticos de ROMA IV incluem: duas ou menos evacuações no vaso por semana; pelo menos um episódio de incontinência fecal por semana; postura retentiva; evacuações dolorosas; massa fecal no reto e fezes de diâmetro elevado. O Tratamento da CI visa restaurar o padrão evacuatório normal através da educação, desimpactação, prevenção de recidiva e seguimento do paciente. **Conclusões:** Os fatores predisponentes ao desenvolvimento da CI são altamente prevalentes no mundo. A implementação dos critérios diagnósticos de ROMA IV tem favorecido pesquisas referentes à CI funcional em pediatria. No entanto, muitos aspectos do problema permanecem pouco esclarecidos. As recidivas pós-tratamento são frequentes. Recomenda-se o acompanhamento próximo ao paciente, com ajustes das doses de medicações e suporte familiar.

Palavras-chave: Constipação intestinal. Crianças. Adolescentes. Diagnóstico. Conduta do tratamento medicamentoso.

1 INTRODUÇÃO

A Constipação Intestinal (CI) representa um dos problemas mais prevalentes do trato gastrointestinal em crianças e adolescentes (MUGIE; BENNINGA; DI LORENZO, 2011; KLEINMAN *et al.*, 2018). Acarreta impacto negativo na qualidade de vida e afeta o bem-estar físico e emocional do paciente (WYLLIE; HYMANS; KAY, 2016).

Na faixa etária pediátrica, problemas anatômicos, distúrbios metabólicos ou neurológicos como causa da CI, são de ocorrência rara (VRIESMAN *et al.*, 2020). A maioria dos casos de CI em crianças (cerca de 95%) tem origem funcional, sendo considerada um Distúrbio Funcional do Trato Gastrointestinal (DFTGI) (CHOGLE; SAPS, 2013; VRIESMAN *et al.*, 2020). A fisiopatologia da CI funcional (CIF) é considerada multifatorial e ainda não completamente compreendida (VRIESMAN *et al.*, 2020).

Assim, vários fatores biopsicossociais estão relacionados ao desenvolvimento de CIF, como estresse precoce, ansiedade e depressão (RAJINDRAJITH *et al.*, 2016). Fatores dietéticos, hábitos de vida, hospitalizações por outras doenças e bullying escolar também têm sido identificados como fatores predisponentes à constipação intestinal funcional (DEVANARAYANA; RAJINDRAJITH, 2010; RANASINGHE *et al.*, 2017; OSWARI *et al.*, 2018; VRIESMAN *et al.*, 2020). O comportamento retentivo relacionado a uma experiência prévia de eliminação dolorosa ou desconfortável, tem papel relevante na etiologia da CI em crianças (VRIESMAN *et al.*, 2020).

Segundo o Comitê de ROMA, o diagnóstico da CI funcional é clínico (Tabela 1) (HYAMS *et al.*, 2016). Os sintomas mais comuns incluem eliminação de fezes endurecidas, com diminuição da frequência de eliminação e presença de incontinência fecal (VRIESMAN *et al.*, 2020). Alguns sinais e sintomas, como déficit de crescimento e atraso na eliminação de mecônio neonatal, são considerados sinais de alarme e sugerem a presença de uma patologia de base para a constipação (HYAMS *et al.*, 2016). Exames complementares e procedimentos diagnósticos são recomendados apenas na presença dos sinais de alarme ou nos casos de falha da terapia convencional (RAJINDRAJITH *et al.*, 2016). Os custos financeiros inerentes à presença de constipação podem ser elevados, incluindo gastos com medicações, exames e consultas médicas ambulatoriais ou de urgência (LIEM *et al.*, 2009).

O tratamento tem o objetivo de restaurar o padrão evacuatório normal e inclui quatro fases importantes: educação, desimpactação, prevenção de recidiva e seguimento (TABBERS *et al.*, 2014).

Assim, trata-se de um problema crônico que é considerado uma questão de saúde pública (RAJINDRAJITH *et al.*, 2016). O domínio do conhecimento da CI é recomendado para clínicos de todas as áreas, visando criação de políticas públicas para melhor manejo do problema (MUGIE; BENNINGA; DI LORENZO, 2011).

O objetivo deste trabalho foi o de fazer uma revisão crítica atualizada da literatura referente à CI em crianças e adolescentes, com foco na constipação intestinal funcional.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 EPIDEMIOLOGIA DA CONSTIPAÇÃO INTESTINAL

A prevalência mundial da CI é bastante expressiva e varia de acordo com a área geográfica (RAJINDRAJITH *et al.*, 2016). Estudos de revisão sistemática estimam uma prevalência combinada mundial da CI funcional em crianças de 9,5% (95% CI 7,5-12,1) (KOPPEN *et al.*, 2018). Observa-se, no entanto, ampla variação da prevalência entre países diferentes. Pesquisas europeias registram prevalências de 0,7 a 15%, asiáticas de 12 a 28% e uma pesquisa nacional encontrou prevalência de 26,8% (DEL CIAMPO *et al.*, 2002; MUGIE; BENNINGA; DI LORENZO, 2011; RAJINDRAJITH *et al.*, 2016). Essa variação se justifica por questões culturais, hábitos dietéticos e principalmente pelos diferentes critérios de definição, dificultando comparações entre os estudos (MUGIE; BENNINGA; DI LORENZO, 2011). Por muitos anos pesquisadores e médicos utilizaram critérios de definição pouco padronizados. A implementação dos critérios de ROMA permitiu maior uniformidade dos critérios diagnósticos, resultando em estudos de prevalência mais confiáveis e passíveis de comparações (VRIESMAN *et al.*, 2020).

É controversa a associação de maior prevalência de CI com o sexo feminino e os autores divergem nesta questão, com estudos mais recentes observando uma não predominância por sexo (MUGIE; BENNINGA; DI LORENZO, 2011; KOPPEN *et al.*, 2018).

2.2 FISILOGIA DA DEFECÇÃO

Segundo Kleinman *et al.* (2018), o processo de defecção envolve os sistemas musculares e nervosos (autônomo e somáticos) da pelve, do abdome e da região anal. A chegada das fezes no reto e conseqüente distensão, relaxa o esfíncter anal interno (fase involuntária) e permite a progressão das fezes até o canal anal. A distensão do reto leva a contrações retais e a evacuação se completa pelo aumento voluntário da

pressão intra-abdominal e pelo relaxamento do esfíncter anal externo (fase voluntária). Assim, a criança que realiza manobras de retenção, basicamente contrai os músculos do assoalho pélvico, evitando a passagem das fezes e o contato destas com o canal anal. Se o esfíncter externo permanecer contraído, a parede retal se adapta ao volume aumentado. Com o tempo, ocorre diminuição da sensibilidade local e da vontade de evacuar. Com a cronicidade do problema, uma massa fecal se desenvolverá e fezes líquidas escorrerão ao redor dessa massa, levando à incontinência fecal.

2.3 FISIOPATOLOGIA E FATORES PREDISPONETES À CI FUNCIONAL

Por se tratar de um DFTGI, a fisiopatologia tem base no modelo biopsicossocial e inclui fatores predisponentes que são altamente prevalentes no mundo (RAJINDRAJITH *et al.*, 2016). Assim, estresse psicológico, maus tratos, baixa autoestima, depressão e ansiedade têm associação com CI funcional. É controverso se os fatores psicológicos seriam o resultado ou o efeito da CI, no entanto, mais importante que estabelecer causalidade é o correto diagnóstico e o tratamento de ambos (RAJINDRAJITH *et al.*, 2016; ATHANASAKOS *et al.*, 2020). Ansiedade e depressão são mais comuns em pacientes com CIF do que na população geral e os mecanismos exatos ainda não são totalmente conhecidos, mas atribui-se ao eixo cérebro intestinal (CARABOTTI *et al.*, 2015). As sensações de desconforto e distensão do cólon são processadas pela via aferente do Sistema Nervoso Mioentérico e afetam o córtex cerebral levando aos distúrbios psicológicos. De forma reversa, os problemas psicológicos e emocionais modulam a função intestinal pela via eferente cerebral (DROSSMAN, 2016; HYAMS *et al.*, 2016). Estudos com Ressonância Nuclear Magnética reforçam essa hipótese, demonstrando diferenças na função cerebral em repouso e nos padrões de processamento cerebral em resposta à distensão retal, entre as pessoas com CI e os indivíduos saudáveis (ZHU *et al.*, 2016; MUGIE *et al.*, 2018). Crianças com distúrbios específicos como autismo e déficit de atenção frequentemente apresentam CI (MCKEOWN *et al.*, 2013; PEETERS *et al.*, 2013). Observa-se ainda que a depressão e comportamento superprotetor dos pais têm correlação com CIF nos filhos (PEETERS *et al.*, 2017).

Os hábitos de vida, como fatores dietéticos e de atividade física, têm associação com a CI. O sedentarismo e dietas com baixo conteúdo em fibras

alimentares são claramente associadas ao desenvolvimento de CIF (INAN *et al.*, 2007; LEE *et al.*, 2008). As hospitalizações por outras doenças e o bullying escolar também têm sido identificados como fatores predisponentes (DEVANARAYANA; RAJINDRAJITH, 2010; RANASINGHE *et al.*, 2017; OSWARI *et al.*, 2018; VRIESMAN *et al.*, 2020). O papel dos fatores genéticos na fisiopatologia da CIF permanece incerto. Um histórico familiar positivo costuma ser frequentemente relatado pelos pacientes (28-50%), no entanto estudo de mutações em genes específicos falharam em estabelecer qualquer associação (DEHGHANI *et al.*, 2015; PEETERS *et al.*, 2017).

Apesar das associações supracitadas, considera-se a tendência instintiva de se evitar a evacuação por experiência prévia de dor ou por motivos sociais (escola, viagens), a causa preponderante de CI em crianças e adolescentes (HYAMS *et al.*, 2016; VRIESMAN *et al.*, 2020). Fezes endurecidas e volumosas provocam dor no canal anal, irritação e fissuras, assustando a criança que tenderá a evitar o ato de defecar. Algumas fases da vida são períodos de maior vulnerabilidade da criança ao desenvolvimento da CI (MUTYALA; SANDERS; BATES, 2020). A transição do aleitamento materno para a alimentação complementar com sólidos e fórmulas lácteas é frequentemente relacionada à ocorrência de CI, assim como a fase de treinamento do esfíncter anal (MALOWITZ *et al.*, 2016). Orienta-se que os pais evitem punições e que aguardem sinais da criança de que ela está pronta para o treinamento esfinteriano. Os adolescentes e crianças maiores podem ainda, inibir o reflexo evacuatório para evitar uso de banheiros escolares ou para evitar defecar em momentos que considerem inadequados. Tais comportamentos causam retenção fecal e a absorção de água pela mucosa intestinal levando ao endurecimento das fezes, aumento da dificuldade e da dor à eliminação. Desencadeia-se assim um ciclo vicioso de mais retenção, podendo resultar em impactação fecal, aumento do diâmetro do reto, perda de sensibilidade e incontinência fecal (HYAMS *et al.*, 2016; VRIESMAN *et al.*, 2020).

2.4 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA CI FUNCIONAL

A interpretação da normalidade dos padrões evacuatórios na infância pode ser complexa em decorrência das variações fisiológicas (KLEINMAN *et al.*, 2018) O hábito intestinal infantil varia com a idade, havendo diminuição gradual da frequência

evacuatória. O tempo médio de trânsito intestinal de crianças pequenas é de 8,5 horas, enquanto no final da puberdade é de 30 a 48 horas. Crianças em aleitamento materno, podem apresentar várias evacuações ao dia ou apenas uma evacuação por semana. O conhecimento destas variações é importante para se evitar condutas desnecessárias e para diminuir a ansiedade familiar (KLEINMAN *et al.*, 2018).

Sintomas e sinais frequentemente resultantes da CI incluem dor abdominal, distensão abdominal, vômitos ou regurgitações e dores à eliminação fecal. Algumas complicações possíveis são a incontinência fecal, enurese, infecções do trato urinário de repetição e fissuras anais com sangramento retal (MUTYALA; SANDERS; BATES, 2020). A incontinência fecal relaciona-se ao bullying escolar e leva à diminuição da autoestima, vergonha, raiva e depressão (FISHMAN *et al.*, 2003).

Para a Sociedade Norte Americana de Gastroenterologia Pediátrica (NASPGHAN), os critérios de definição de CI funcional de ROMA são recomendados para todas as faixas etárias (HYAMS *et al.*, 2016). Para crianças e adolescentes de 4 a 18 anos, incluem a Presença de 2 ou mais dos seguintes sintomas, pelo menos uma vez por semana, por pelo menos um mês, com critérios insuficientes para o diagnóstico de Intestino Irritável: 1. Duas ou menos evacuações no vaso por semana; 2. Pelo menos um episódio de incontinência fecal por semana; 3. História de postura retentiva; 4. Evacuações dolorosas ou difíceis; 5. Presença de massa fecal no reto; 6. Fezes de diâmetro grande, podendo entupir o vaso.

Após avaliação apropriada, os sintomas não podem ser explicados por outra condição.

O exame físico consiste na inspeção da região perianal e na palpação do abdome (RAJINDRAJITH *et al.*, 2016). O toque retal não é necessário para o diagnóstico da constipação funcional em crianças e adolescentes que já tenham preenchido pelo menos dois dos critérios de ROMA (TABBERS *et al.*, 2014).

Alguns sinais e sintomas são considerados de alarme (SA) e podem sugerir a presença de uma patologia de base para a constipação, justificando a realização de exames. São exemplos de SA, o atraso na eliminação de mecônio, sangue nas fezes na ausência de fissuras, atrasos no desenvolvimento, vômitos biliosos, anomalias da região sacral, ausência de resposta ao tratamento e outros (HYAMS *et al.*, 2016). Ao critério do clínico, testes laboratoriais para descartar problemas como Doença Celíaca, Hipotireoidismo e Hipercalemia podem ser necessários. Ainda, radiografias

abdominais, tempo de trânsito intestinal, manometria (anorretal ou colônica) e enema contrastado podem ser justificados em casos especiais (HYAMS *et al.*, 2016; VRIESMAN *et al.*, 2020). A biópsia retal é o exame de escolha para se descartar a Doença de Hirschsprung (HYAMS *et al.*, 2016).

2.5 TRATAMENTO

2.5.1 Educação

As medidas educacionais visam ajudar as famílias a reconhecer e diminuir o comportamento retentivo (HYAMS *et al.*, 2016). A atenção exagerada dos pais sobre a eliminação fecal favorece a continuidade deste comportamento de retenção (MUTYALA; SANDERS; BATES, 2020). A ingestão adequada de fibras e fluidos para a idade e atividade física regular devem ser estimuladas, pois muitas crianças e adolescentes têm dificuldades em ingerir o mínimo recomendado de fibras por dia (RAJINDRAJITH *et al.*, 2016).

2.5.2 Desimpactação

O tratamento farmacológico mais recomendado para esta fase é o uso do Polietilenoglicol (PEG), com ou sem eletrólitos, por via oral e em doses mais altas (TABBERS *et al.*, 2014). A desimpactação também pode ser alcançada através de enemas com substâncias ativas, porém estes são menos tolerados e tem eficácia semelhante ao do PEG.

2.5.3 Manutenção

Laxantes osmóticos são os mais recomendados nesta etapa do tratamento, sendo o PEG o de primeira escolha. Outros laxantes frequentemente utilizados nesta fase são a Lactulose e o Hidróxido de magnésio (ambos osmóticos), o óleo mineral (lubrificante) e nos casos resistentes, o Bysacodil ou o Picossulfato de sódio (estimulantes). O tempo médio de tratamento é de 2 meses, com retirada gradual a partir da melhora. Ainda há poucas evidências para o uso rotineiro de probióticos e as terapias alternativas não são recomendadas para o manejo da CI funcional. A

adequada aderência à farmacoterapia é um desafio e parte dos pacientes que seguem corretamente o tratamento poderão continuar sintomáticos após seis a doze meses de seguimento (VRIESMAN *et al.*, 2020).

2.6 QUALIDADE DE VIDA E PROGNÓSTICO

Estudos de qualidade de vida relacionada à saúde (HRQOL) dos pacientes com CI têm sido conduzidos em diversas partes do mundo e demonstram o impacto negativo do problema (FALEIROS; MACHADO, 2006; YOUSSEF *et al.*, 2006). Pesquisa realizada no Brasil, com 100 crianças com CI, observou índices menores em 14 domínios de saúde, em comparação às crianças saudáveis (FALEIROS; MACHADO, 2006). Os autores ressaltam que a repercussão negativa sobre a qualidade de vida decorre do caráter crônico e das repercussões sobre o cotidiano da criança.

Acreditar que a CI seja autolimitada consiste em equívoco, pois as recidivas costumam ser frequentes (WYLLIE; HYMANS; KAY, 2016). Apenas metade das crianças com CI acompanhadas após 6 a 12 meses do diagnóstico permanecem assintomáticas sem o uso de laxantes (PIJPERS *et al.*, 2010). Assim, o acompanhamento adequado do paciente, com ajustes de dosagem medicamentosa e a disponibilidade dos profissionais de saúde para o suporte familiar são fortemente recomendados (WYLLIE; HYMANS; KAY, 2016).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A implementação dos critérios diagnósticos de ROMA IV tem favorecido pesquisas referentes à CI funcional em pediatria. No entanto, a fisiopatologia deste distúrbio ainda não é completamente compreendida. Os fatores predisponentes ao desenvolvimento da CI são altamente prevalentes no mundo e incluem distúrbios biopsicossociais como estresse e baixa autoestima, além de hábitos insatisfatórios de vida e comportamento retentivo. O tratamento visa reestabelecer o padrão evacuatório normal através da educação, desimpactação, prevenção de recidiva e seguimento do paciente. As recidivas são frequentes e o acompanhamento adequado com ajustes de doses de medicações, disponibilidade e suporte aos familiares são recomendados.

REFERÊNCIAS

- ATHANASAKOS, E. *et al.* Scientific solution to a complex problem: physiology and multidisciplinary team improve understanding and outcome in chronic constipation and faecal incontinence. **Pediatr Surg Int**, Berlin, v. 36, n. 3, p. 295-303, 2020.
- CARABOTTI, M. *et al.* The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. **Ann Gastroenterol**, Athens, v. 28, n. 2, p. 203-209, 2015.
- CHOGLE, A.; SAPS, M. Yield and cost of performing screening tests for constipation in children. **Can J Gastroenterol**, Oakville, v. 27, n. 12, p. e35-e38, 2013.
- DEGHANI, S. M. *et al.* Evaluation of familial aggregation, vegetable consumption, legumes consumption, and physical activity on functional constipation in families of children with functional constipation versus children without constipation. **Prz Gastroenterol**, Poznań, v. 10, n. 2, p.89-93, 2015.
- DEL CIAMPO, I. R. *et al.* Prevalence of chronic constipation in children at a primary health care unit. **J Pediatr (Rio J)**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 6, p. 497-502, 2002.
- DEVANARAYANA, N. M.; RAJINDRAJITH, S. Association between constipation and stressful life events in a cohort of Sri Lankan children and adolescents. **J Trop Pediatr**, v. 56, p. 144-148, 2010.
- DROSSMAN, D. A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and ROME IV. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 150, n. 6, p. 1262-1279, 2016.
- FALEIROS, F. T. V.; MACHADO, N. C. Assessment of health-related quality of life in children with functional defecation disorders. **J Pediatr (Rio J)**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 6, p. 421-425, 2006.
- FISHMAN, L. *et al.* Trends in referral to a single encopresis clinic over 20 years. **Pediatrics**, Springfield, v. 111, n.5, p. e604-e607, 2003.
- HYAMS, J. S. *et al.* Childhood functional gastrointestinal disorders: child/ adolescent. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 150, n. 6, p.1456-568, 2016.
- INAN, M. *et al.* Factors associated with childhood constipation. **J Paediatr Child Health**, Melbourne, v. 43, n. 10, p. 700-706, 2007.
- KLEINMAN, R. E. *et al.* **Walker's pediatric gastrointestinal disease**. 6th. ed. North Carolina: PMPH-USA, 2018.
- KOPPEN, I. J. N. *et al.* Prevalence of functional defecation disorders in children: a systematic review and meta-analysis. **J Pediatr**, St. Louis, v. 198, p. 121-130, 2018.
- LEE, W. T. *et al.* Increased prevalence of constipation in pre-school children is attributable to under-consumption of plant foods: a community-based study. **J Paediatr Child Health**, Melbourne, v. 44, n. 4, p. 170-175, 2008.

LIEM, O. *et al.* Health utilization and cost impact of childhood constipation in the United States. **J Pediatr**, St. Louis, v. 154, n. 2, p. 258-262, 2009.

MALOWITZ, S. *et al.* Age of onset of functional constipation. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v. 62, n. 4, p. 600-602, 2016.

MCKEOWN, C. *et al.* Association of constipation and fecal incontinence with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Pediatrics**, Springfield, v. 132, p. e1210-e1215, 2013.

MUGIE, S. M. *et al.* Brain processing of rectal sensation in adolescents with functional defecation disorders and healthy controls. **Neurogastroenterol Motil**, Osney Mead, v. 30, n. 3, p. e13228, 2018.

MUGIE, S. M.; BENNINGA, M. A.; DI LORENZO, C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**, London, v. 25, n. 1, p. 3-18, 2011.

MUTYALA, R.; SANDERS, K.; BATES, M. D. Assessment and management of pediatric constipation for the primary care clinician. **Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care**, St. Louis, v. 50, n. 5, p. 100802, 2020.

OSWARI, H. *et al.* Epidemiology of paediatric constipation in Indonesia and its association with exposure to stressful life events. **BMC Gastroenterology**, London, v. 18, n. 1, p. 146, 2018.

PEETERS, B. *et al.* Autism spectrum disorders in children with functional defecation disorders. **J Pediatr**, St. Louis, v. 163, n. 3, p. 873-878, 2013.

PEETERS, B. *et al.* Parental characteristics and functional constipation in children: a cross-sectional cohort study. **BMJ Paediatr Open**, London, v. 1, n. 1, p. e000100, 2017.

PIJPERS, M. A. M. *et al.* Functional constipation in children: a systematic review on prognosis and predictive factors. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 50, n. 3, p. 256-268, 2010.

RAJINDRAJITH, S. *et al.* Childhood constipation as an emerging public health problem. **World J Gastroenterol**, Beijing, v. 22, n. 30, p. 6864-6875, 2016.

RANASINGHE, N. *et al.* Psychological maladjustment and quality of life in adolescents with constipation. **Arch Dis Child**, London, v. 102, n. 3, p. 268-273, 2017.

TABBERS, M. M. *et al.* Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v. 58, n. 2, p. 258-274, 2014.

VRIESMAN, M. H. *et al.* Management of functional constipation in children and adults. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, London, v. 17, n. 1, p. 21-39, 2020.

WYLLIE, R.; HYAMS, J. S.; KAY, M. **Pediatric gastrointestinal and liver disease**. 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016.

YOUSSEF, N. *et al.* Quality of life for children with functional abdominal pain: a comparison study of patients' and parents' perceptions. **Pediatrics**, Springfield, v. 117, n. 1, p. 54-59, 2006.

ZHU, Q. *et al.* Distinct resting-state brain activity in patients with functional constipation. **Neurosci Lett**, Amsterdam, v. 632, p. 141-146, 2016.

4.4 ARTIGO 4

O artigo apresentado a seguir, a ser submetido, foi escrito de acordo com as instruções e diretrizes do Cleft Palate Craniofacial Journal para submissão de artigos.

Crianças e adolescentes com fissuras labiopalatinas: elevada prevalência de dor abdominal crônica

Autores:

Eliane Alves Motta Cabello dos Santos

Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo (USP), Bauru – SP

Thais Marchini de Oliveira

Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo (USP), Bauru – SP

Resumo

Objetivo: Comparar a prevalência de Dor Abdominal Crônica (DAC) em crianças e adolescentes com e sem FLP. **Materiais e Métodos:** Estudo transversal comparativo, incluindo 400 participantes divididos em 2 grupos: indivíduos com FLP não sindrômicas e indivíduos sem FLP. Os pais dos participantes responderam a questões baseadas nos critérios de Apley e Naish para o diagnóstico de DAC, através de entrevista estruturada e por questionário *online*. Sintomas concomitantes, absenteísmo escolar, uso de medicações e de serviço de saúde por causa da dor foram verificados. As prevalências foram comparadas através do teste de Qui-quadrado ($p < 0,05\%$). **Resultados:** Participantes do sexo feminino representaram 48,00% do total no grupo com FLP e 49,50% do grupo sem FLP. A média de idade foi de 9,4 anos em ambos os grupos. A DAC teve prevalência de 36,50% entre os participantes com FLP e de 15,00% no grupo sem FLP ($p < 0,001$). O grupo com FLP relatou maiores percentuais de uso de medicações para a dor que o grupo sem FLP. Os sintomas concomitantes mais frequentemente relatados foram vômitos e dor noturna em ambos os grupos. O absenteísmo escolar foi relatado por 24,65% dos indivíduos com FLP por causa da DAC. **Conclusão:** Crianças e adolescentes com FLP têm prevalência de DAC maior que a população sem FLP. Os cuidadores dos indivíduos com FLP devem estar atentos aos problemas crônicos em outros sistemas, além do complexo craniofacial. Assim, a potencial somatória de problemas seria minimizada e a qualidade de vida do paciente, otimizada.

Palavras-chave: Fissura palatina. Fenda labial. Dor Abdominal.

Introdução

As Fissuras Labiopalatinas (FLP) são malformações craniofaciais que acometem um em cada 700 indivíduos (Dixon et al., 2011). Manifestam-se clinicamente como um distúrbio de longa duração, com repercussões anatômicas e funcionais (Freitas et al., 2012). O paciente com FLP pode apresentar comorbidades envolvendo diversos sistemas além do complexo craniofacial (Lewis et al., 2017; Silva et al., 2018). Assim, comorbidades crônicas que causem impacto negativo adicional ao cotidiano do paciente merecem atenção. No entanto, as pesquisas relacionadas

aos riscos de saúde futuros e aos problemas crônicos nos pacientes com FLP, são limitadas (Berg et al., 2016).

Fatores estressantes como procedimentos cirúrgicos, internações, distúrbios alimentares e da fala, infecções, problemas psicológicos pessoais e familiares acometem precocemente a criança com FLP (Reid et al., 2006; Hutchinson et al., 2011; Wehby et al., 2012; Kuo et al., 2014; Kumar et al., 2020). Muitos destes fatores são reconhecidos como associados ao desenvolvimento dos Distúrbios Funcionais do Trato Gastrointestinal (DFTGI), como Dor Abdominal Crônica (DAC) no futuro (Ramchandani et al., 2006; Bonilla e Saps, 2013; Jones et al., 2020).

A DAC tem prevalência expressiva na população pediátrica (Kortterink et al., 2015). Afeta o bem-estar físico e emocional, acarreta custos financeiros elevados e é frequentemente associada a problemas psicológicos (Dhroove et al., 2010). DAC pode ser definida como uma síndrome dolorosa que acomete crianças com 3 anos ou mais, com pelo menos três episódios de dor abdominal, por pelo menos três meses durante o ano anterior e com episódios fortes o suficiente para interromper as atividades da criança (Apley e Naish, 1958). Na maioria dos casos a etiologia é funcional, sendo um distúrbio da interação cérebro intestinal, cujo diagnóstico se baseia na anamnese e no exame físico (Chiou e Nurko, 2011; Drossman, 2016).

A presença de alguns sinais ou sintomas concomitantes à dor podem ser considerados sinais de alarme (SA) e sugerir uma patologia orgânica de base (Di Lorenzo et al., 2005, Hyams et al., 2016). Assim, dor noturna, febre, sangue nas fezes, perda de peso, são aceitos como preditivos de uma doença como causa de DAC (Motamed et al., 2012).

As pontuações obtidas pelas crianças e adolescentes com DAC nas escalas de qualidade de vida são baixas, sendo comparáveis às dos pacientes com doença Inflamatória intestinal (Youssef et al., 2006).

A DAC desperta interesse científico na população pediátrica geral, porém, é pouco explorada na população com FLP (Kortterink et al., 2015). Pesquisa prévia realizada por nosso grupo, com 420 crianças e adolescentes brasileiros com FLP não síndrômicas, encontrou prevalência de 38,5% de DAC segundo os critérios de Apley e Naish (Cabello dos Santos, 2018). No entanto, a ausência de um grupo comparativo foi uma importante limitação do estudo.

O entendimento de que a FLP é uma condição para toda a vida, reforça a necessidade de mais pesquisas visando a compreensão das comorbidades manifestadas nos diferentes sistemas orgânicos do paciente. O objetivo do presente trabalho foi comparar a prevalência da DAC em crianças e adolescentes com e sem FLP. Nossa hipótese, com base principalmente na presença dos fatores de estresse predisponentes à DAC nos indivíduos com FLP, é a de maior prevalência de DAC nesta população.

Materiais e Métodos

Estudo transversal retrospectivo, comparativo, realizado entre 2017 e 2021. A pesquisa foi realizada em hospital terciário especializado em anomalias craniofaciais, vinculado a uma universidade pública e no ambulatório da Odontopediatria da Faculdade de Odontologia da mesma universidade. O trabalho foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa em Seres Humanos dos serviços participantes (CAAE: 26736919.6.0000.5441 e CAAE 26736919.3001.5417). Os pais dos participantes foram consultados e esclarecidos a respeito da pesquisa através do Termo de consentimento livre e esclarecido. Após a concordância, as questões foram aplicadas.

Para o cálculo amostral, considerou-se a prevalência combinada mundial de DAC segundo os critérios de Apley e Naish, que é de 12,9% (IC 9,9-16,2%) (Kortterink et al., 2015). O número mínimo recomendado da amostra, para demonstrar diferença significativa entre os grupos, com base na proporção de 12,9% e margem de erro de 5% foi de 162 indivíduos em cada grupo.

O estudo incluiu dois grupos de crianças e adolescentes de 4 a 18 anos: pacientes com FLP não síndrômicas (CFLP) e pacientes sem FLP (SFLP). Para compor o grupo CFLP, selecionou-se os participantes provenientes do estado de São Paulo (SP), que participaram de pesquisa prévia de prevalência de DAC realizada por nossa equipe, em 2017 (Cabello dos Santos, 2018). Os critérios de inclusão para este grupo foram: presença de FLP não síndrômica (fissura de lábio isolada, fissura de palato isolada ou fissuras de lábio e palato). Foram excluídos indivíduos com outras anomalias e doenças crônicas graves associadas. Os participantes do grupo controle SFLP foram selecionados de novembro/2020 a fevereiro/2021, entre os pacientes procedentes do Estado de SP, atendidos no ambulatório da Odontopediatria da mesma universidade. Os critérios de inclusão para este grupo foram: ausência de

FLP, de outras malformações ou de doenças crônicas graves. Os pais dos participantes de ambos os grupos responderam a questões baseadas nos critérios de Apley e Naish para o diagnóstico de DAC (Apley e Naish, 1958). Investigou-se ainda a presença dos sintomas: sangue nas fezes, alterações de peso, febre de origem indeterminada, vômitos e despertar noturno por dor. Questionou-se a procura por atendimento em serviço de saúde e uso de medicações por dor. As questões foram aplicadas na forma de entrevista estruturada ao grupo com FLP. Por necessidades de biossegurança inerentes à pandemia de SarsCov-2, em 2020 e 2021, aplicou-se questionário on-line ao grupo controle. As mesmas perguntas foram formuladas aos dois grupos, pela pesquisadora principal.

Análise estatística: Os resultados foram apresentados em frequências absolutas e relativas. Variáveis quantitativas foram calculadas como média e desvio padrão. As prevalências de DAC nos grupos com e sem FLP foram comparadas através do teste de Qui-quadrado. Foi realizado teste de Mann-Whitney para comparação entre os grupos segundo as médias de idade. O nível de significância adotado para os testes foi de $p < 0,05\%$.

Resultados

Participaram do estudo 400 crianças e adolescentes (200 em cada grupo). As participantes do sexo feminino representaram 48,00% do total no grupo com FLP e 49,50% no grupo sem FLP ($p=0,841$). A média de idade foi de 9,4 anos (DP=3,0) e 9,4 anos (DP=2,9) respectivamente nos participantes com e sem FLP ($p=0,974$).

A distribuição dos participantes com DAC pelos grupos com e sem FLP de acordo com a idade e o sexo estão representados na Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição dos indivíduos com DAC dos grupos com e sem FLP, por idade e sexo.

	Paciente com DAC e com FLP (n=73)	Paciente com DAC e sem FLP (n=30)	Valor de p
Média de idade (DP)	9 anos (DP 2,5)	8 anos DP (2,5)	* $p=0,047$
Sexo feminino	42 (57,50%)	18 (60,00%)	** $p=0,991$
Sexo masculino	31 (42,50%)	12 (40,00%)	

*Mann-Whitney U Statistic (T=1288,500).

**Chi Square Test= 0,000114.

DAC= dor abdominal crônica; **FLP=** fissuras labiopalatinas.

A prevalência de DAC encontrada foi maior no grupo com FLP, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) (Tabela 2).

Tabela 2 - Prevalência de DAC em crianças e adolescentes com FLP e sem FLP.

	DAC confirmada		DAC não confirmada		Valor de p*
	n	%	n	%	
Grupo com FLP (n=200)	73	36,50	127	63,50	p<0,001
Grupo sem FLP (n=200)	30	15,00	170	85,00	

*Teste de Qui-quadrado (23,066).

DAC= Dor abdominal crônica; **FLP=** Fissuras labiopalatinas.

Os sintomas concomitantes mais comuns referidos pelos pacientes com DAC em ambos os grupos, foram vômitos e despertar noturno por dor (Tabela 3). Os dados referentes ao absenteísmo escolar, uso de medicações e de serviços de saúde por causa da DAC estão elencados na Tabela 4.

Tabela 3 - Prevalência de sinais concomitantes à DAC nos grupos com e sem FLP.

Pacientes com DAC	Grupo com FLP (n=73) N (%)	Grupo sem FLP (n=30) N (%)
Vômitos	8 (10,95)	8 (26,66)
Despertar noturno por dor	8 (10,95)	5 (16,66)
Sangue nas fezes sem CI	2 (2,73)	1 (3,33)
Febre origem indeterminada	0	1 (3,33)
Perda de peso	0	1 (3,33)
Desaceleração do crescimento	0	1 (3,33)
>2 sintomas por paciente	7 (9,58)	2 (6,66)

DAC= dor abdominal crônica; **FLP=** fissuras labiopalatinas.

Tabela 4 - Percentuais de uso de medicações e de serviços de saúde por causa da DAC.

Pacientes com DAC	Grupo com FLP	Grupo sem FLP
Consulta médica	45 (61,64%)	18 (60,00%)
Exames complementares	34 (46,57%)	9 (30,00%)
Uso de medicações	58 (79,45%)	19 (63,33%)
Absenteísmo escolar	18 (24,65%)	11 (36,66%)

DAC= dor abdominal crônica; **FLP=** fissuras labiopalatinas.

Discussão

O presente estudo comparou a prevalência de DAC em crianças com e sem FLP. Observou-se maior prevalência de DAC na população com FLP em comparação às crianças sem fissuras, confirmando a nossa hipótese inicial. O achado é considerado preocupante, pois a DAC representa um problema com repercussões negativas no cotidiano do paciente pediátrico (Reust e Williams, 2018).

Estudos de prevalência da DAC em diferentes populações podem ser de difícil comparação devido às variações metodológicas (Chitkara et al., 2005; Korterink et al., 2015). A escolha dos critérios diagnósticos de Apley e Naish no atual estudo, justificou-se por representarem critérios internacionalmente aceitos em trabalhos recentes e que abrangem as etiologias orgânica e funcional (Apley e Naish, 1958; Korterink et al., 2015).

Algumas hipóteses poderiam ser sugeridas para explicar a maior prevalência de DAC encontrada no grupo com FLP. A possibilidade da presença de malformações congênitas do TGI concomitantes à malformação craniofacial foi consideravelmente reduzida ao se excluir do presente estudo os indivíduos com síndromes (Silva et al., 2018).

Na população geral, a DAC é predominantemente de origem funcional e se associa aos fatores de estresse de início precoce na vida (Ramchandani et al., 2006; Hyams et al., 2016). A população com FLP enfrenta muitos dos fatores estressantes que predispõem ao desenvolvimento de DAC funcional. É o caso das hospitalizações no início da vida, das infecções, das cirurgias e das dificuldades alimentares precoces (Reid et al., 2006; Lewis et al., 2017). Assim, estes fatores poderiam representar uma justificativa para a prevalência expressiva de DAC no grupo com FLP encontrada no estudo.

Os fatores psicossociais, como ansiedade e depressão, também devem ser considerados como participantes na etiologia da DAC no grupo com FLP, pois são frequentes nos pacientes e seus familiares (Hutchinson et al., 2011; Kumar et al., 2020). Estes problemas são associados ao desenvolvimento dos DFTGI na população geral pediátrica (Ramchandani et al., 2006; Bonilla e Saps, 2013; Jones et al., 2020).

Ressalta-se, no entanto, que tais hipóteses explicativas para a prevalência elevada de DAC na população com fissuras encontrada no estudo carecem de confirmação, pois o escopo do presente trabalho não incluiu testar os fatores causais.

Com relação aos sintomas concomitantes pesquisados, alguns podem ser considerados sintomas de alarme para a presença de uma doença de base para a dor (Motamed et al., 2012). Observou-se semelhança entre os grupos quanto aos tipos de sintomas mais frequentes: vômitos e despertar noturno por dor. Existem alguns questionamentos quanto ao valor preditivo destes sinais de alarme em pediatria (El-Chammas et al., 2013). Valoriza-se a associação de alguns sinais no mesmo indivíduo, em detrimento a sintomas (como a dor noturna) ocorrendo isoladamente. Houve maior porcentagem de pacientes do grupo CFLP com mais de dois sintomas de alarme.

A DAC ocorreu mais frequentemente no sexo feminino nas populações com e sem FLP, sem diferença estatística entre os grupos. O achado de prevalência maior de DAC em meninas é compatível com dados observados na literatura (Kortterink et al., 2015).

A maioria dos participantes com DAC referiram procura por serviços de assistência médica ou utilizaram algum tipo de medicação para a dor. Os pacientes com DAC e FLP tiveram maiores percentuais de uso de medicações e de realização de exames complementares. Supõe-se assim, maior intensidade de dor no grupo com FLP.

O absenteísmo escolar foi referido pelos dois grupos estudados. Aparentemente, indivíduos do grupo sem FLP foram mais propensos a faltar da escola por causa de dor. Contudo, as repercussões sobre o desempenho escolar do indivíduo com FLP podem ser consideráveis. As necessidades de ausência escolar nas datas impostas pelo tratamento de reabilitação, a menor aceitação pelos pares e o bullying por causa da malformação são fatores que interferem negativamente com o aprendizado (Tobiasen e Hiebert, 1993; Wehby et al., 2012). A existência de uma causa adicional que interfira com o aprendizado criança ou do adolescente com FLP representa fator de preocupação.

O grupo controle (sem fissuras) apresentou prevalência de DAC semelhante à prevalência mundial na população geral pediátrica, considerando estudos com os critérios de Apley e Naish, que é de 12,9% (IC 9,9-16,2%) (Kortterink et al., 2015). A

coleta de dados deste grupo foi realizada durante a pandemia do vírus SarsCov-2 e observou-se o relato de diagnóstico da COVID-19 em dois dos participantes do grupo. Destes, apenas um paciente apresentou confirmação de DAC, que se iniciou cerca de 6 meses antes do episódio da COVID-19, portanto sem aparente relação entre os fatos.

Uma limitação do estudo foi a não realização do exame clínico nos pacientes avaliados. A maioria dos estudos epidemiológicos em DAC, no entanto, segue o mesmo modelo (Kortnerink et al., 2015). O trabalho tem pontos fortes, como o desenho comparativo com número suficiente de participantes, garantido o poder dos achados. Aplicou-se as mesmas questões aos dois grupos, pela mesma pesquisadora. E ainda, o estudo tem potencial de contribuição para a compreensão de um problema crônico relevante na população pediátrica e pouco explorado em pacientes com FLP.

Conclusões

Observou-se maior prevalência de DAC na população de crianças e adolescentes com FLP quando comparadas à população sem FLP. O grupo com FLP teve maior propensão ao uso de medicações para a dor. Houve maior porcentagem de pacientes no grupo com FLP com dois ou mais sintomas concomitantes à DAC. O absenteísmo escolar foi observado nos dois grupos. A potencial somatória de problemas provocada pela alta prevalência de DAC, justifica recomendações de esforços diagnósticos e manejo adequado deste distúrbio crônico em indivíduos com FLP.

Referências

Apley J, Naish N. Recurrent abdominal pains: a field survey of 1,000 school children. *Arch Dis Child*. 1958;33(168):165-170.

Berg E, Haaland ØA, Feragen KB, Filip C, Vindenes HA, Moster D, Lie RT, Sivertsen Å. Health status among adults born with an oral cleft in Norway. *JAMA Pediatr*. 2016;170(11):1063-1070.

Bonilla S, Saps M. Early life events predispose the onset of childhood functional gastrointestinal disorders. *Rev Gastroenterol Mex*. 2013;78(2):82-89.

Cabello dos Santos EAM. *Dor abdominal crônica em crianças e adolescentes com fissuras labiopalatinas*. Bauru: Universidade de São Paulo, Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais; 2018. Dissertação.

Chiou E, Nurko S. Functional abdominal pain and irritable bowel syndrome in children and adolescents. *Therapy*. 2011;8(3):315-331.

Chitkara DK, Rawat DJ, Talley NG. The epidemiology of childhood recurrent abdominal pain in western countries: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(8):1868-1875.

Dhroove G, Chogle A, Saps M. A million-dollar work-up for abdominal pain: is it worth it? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(5):579-583.

Di Lorenzo C, Colleti RB, Lemman HP, Boyle JT, Gerson WT, Hyams JS, Squires RH Jr, Walker LS, Kanda PT. Chronic abdominal pain in children: a technical report of American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(3):249-261.

Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: synthesizing genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet*. 2011;12(3):167-178.

Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and ROME IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262-1279.

El-Chammas K, Mageskie A, Simpsons P, Sood M, Miranda A. Red flags in children with Chronic abdominal pain and Crohn's disease-a single center experience. *J Pediatr*. 2013;162(4):783-787.

Freitas JAS, Neves LT, Almeida ALPF, Garib DG, Trindade-Suedam IK, Yaedú RY, Lauris RC, Soares S, Oliveira TM, Pinto JH. Rehabilitative treatment of cleft lip and palate: experience of the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies/USP (HRAC/USP) - Part 1: overall aspects. *J Appl Oral Sci*. 2012;20:9-15.

Hutchinson K, Wellman MA, Noe DA, Kahn A. The psychosocial effects of cleft lip and palate in non-anglo populations: a cross-cultural meta-analysis. *Cleft Palate Craniofac J*. 2011;48(5):497-508.

Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, Tilburg M. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/ adolescent. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1456-1568.

Jones MP, Faresjö A, Beath A, Faresjö T, Ludvigsson J. Abdominal pain in children develops with age and increases with psychosocial factors. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(2):360-367.

Korterink JJ, Diederik K, Benninga MA, Tabbers MM. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis. *PloS One*. 2015;10(5):e0126982.

- Kumar K, Kumar S, Mehrotra D, Gupta S, Khandpur S, Mishra RK. Psychologic assessment of the parents of patients with cleft lip and palate. *J Craniofac Surg*. 2020;31(1):58-61.
- Kuo CL, Tsao YH, Cheng HM, Lien CF, Hsu CH, Huang CY, Shiao AS. Grommets for otitis media with effusion in children with cleft palate: a systematic review. *Pediatrics*. 2014;134(5):983-994.
- Lewis CW, Jacob LS, Lehmann CU. The primary care pediatrician and the care of children with cleft lip and/or cleft palate. *Pediatrics*. 2017;139(5):e20170628.
- Motamed F, Mohsenipour R, Seifirad S, Yousef A, Farahmand F, Khodadad A, Falahi G, Najafi M. Red flags of organic recurrent abdominal pain in children: study on 100 subjects. *Iran J Pediatr*. 2012;22(4):457-462.
- Ramchandani PG, Stein A, Hotopf M, Wiles NJ. Early parental and child predictors of recurrent abdominal pain at school age: result of a large population-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(6):729-736.
- Reid J, Kilpatrick N, Reilly S. A prospective longitudinal study of feeding skills in a cohort of babies with cleft conditions. *Cleft Palate Craniofac J*. 2006;43(6):702-709.
- Reust CE, Williams A. Recurrent abdominal pain in children. *Am Fam Physician*. 2018;97(12):785-793.
- Silva HPVD, Arruda TTS, Souza KSC, Bezerra JF, Leite GCP, Brito MEF, Lima VMGDM, Luchessi AD, Bortolin RH, Ururahy MAG, et al. Risk factors and comorbidities in Brazilian patients with orofacial clefts. *Braz Oral Res*. 2018;32:e24.
- Tobiasen JM, Hiebert JM. Clefting and psychosocial adjustment: influence of facial aesthetics. *Clin Plast Surg*. 1993;20(4):623-631.
- Wehby G, Tyler MC, Lindgren S, Romitti P, Robbins J, Damiano P. Oral clefts and behavioral health of young children. *Oral Dis*. 2012;18(1):74-84.
- Youssef N, Murphy T, Langseder A, Rosh J. Quality of life for children with functional abdominal pain: a comparison study of patients' and parents' perceptions. *Pediatrics*. 2006;117(1):54-59.

4.5 ARTIGO 5

O artigo apresentado a seguir, a ser submetido, foi escrito de acordo com as instruções e diretrizes do Cleft Palate Craniofacial Journal para submissão de artigos.

Constipação intestinal em crianças e adolescentes com fissuras labiopalatinas: estudo comparativo

Autores:

Eliane Alves Motta Cabello dos Santos

Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo (USP), Bauru – SP

Thais Marchini de Oliveira

Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo (USP), Bauru – SP

Resumo

Embasamento: Indivíduos com fissuras labiopalatinas (FLP) podem apresentar fatores predisponentes ao desenvolvimento de constipação intestinal funcional (CIF).

Objetivo: O presente estudo comparou a prevalência de CIF em crianças e adolescentes com e sem FLP.

Materiais e Métodos: Estudo retrospectivo comparativo, desenvolvido entre 2017 e 2021. Foram comparados dois grupos de participantes de 4 a 18 anos de idade: um grupo de pacientes com FLP não sindrômicas e um grupo controle, sem fissuras ou outras malformações. Os pais dos pacientes responderam a questões com base nos critérios de ROMA IV para o diagnóstico de CIF através de entrevista e questionário online. O uso de laxantes, presença de sangue nas fezes e de dor abdominal foram investigados. Os grupos foram comparados quanto à prevalência de CIF pelo teste de Qui-quadrado ($p < 0,05$).

Resultados: Participaram do estudo 400 indivíduos, sendo 200 com FLP e 200 sem FLP. A média de idade foi de 9,4 anos nos dois grupos (DP=3,0 entre os pacientes com FLP e DP=2,9 entre pacientes sem FLP). Participantes do sexo masculino foram 52,00% e 50,50% do total, nos grupos com e sem FLP respectivamente. A prevalência de CIF no grupo com FLP foi de 24,50% e no grupo sem FLP foi de 18,50 % ($p=0,181$). O uso de laxantes foi relatado por 12,24% dos participantes com FLP e CIF e por 21,62% dos indivíduos do grupo controle. A presença de sangue nas fezes e dor abdominal foi mais frequentemente relatada no grupo com FLP. **Conclusões:** De acordo com os resultados deste estudo, os indivíduos com e sem FLP apresentaram prevalência semelhante de CI funcional. A frequência do uso de laxantes foi menor nos indivíduos com FLP. Fatores sugestivos de complicação da CIF, como sangramento anal e dor abdominal foram verificados nas crianças com FLP com taxas maiores. A conduta adequada dos problemas crônicos prevalentes em pediatria deve fazer parte dos cuidados às crianças e adolescentes com FLP.

Palavras-chave: Constipação. Fissura de lábio. Fenda de palato.

Introdução

As Fissuras Labiopalatinas (FLP) não sindrômicas representam as malformações craniofaciais mais frequentes e com potencial para repercussões em múltiplos sistemas no decorrer da vida (Dixon et al., 2011; Freitas et al., 2012; Lewis

et al., 2017). Os problemas funcionais e estéticos causados pelas FLP são complexos e podem levar a manifestações clínicas e psicossociais secundárias (Mossey et al., 2009; Freitas et al., 2012). A prevalência de comorbidades em pacientes com FLP pode ser alta, e inclui problemas como anemia, doenças respiratórias, cardíacas, neurológicas e distúrbios do Trato Gastrointestinal (TGI) (Silva et al., 2018). Esforços para identificar os problemas adversos não diretamente relacionados à FLP, se justificam pelo potencial de melhoria nas condições de saúde do paciente (Dixon et al., 2011).

A Constipação Intestinal (CI) em crianças e adolescentes tem alta prevalência mundial e impacta negativamente na qualidade de vida (Faleiros e Machado, 2006; Koppen et al., 2018). O diagnóstico de CI é clínico e 95% dos casos são de origem funcional (Hyams et al., 2016). De acordo com o consenso do Comitê de ROMA IV, os distúrbios funcionais do trato gastrointestinal ocorrem por alteração do eixo cérebro intestinal (Drossman, 2016).

Ansiedade, depressão, baixa autoestima, bullying e hospitalizações por outras doenças são mais comuns em pacientes com CI funcional (CIF) do que na população geral (Rajindrajith et al., 2016; Ranasinghe et al., 2017; Oswari et al., 2018). Na faixa etária pediátrica, o comportamento retentivo tem participação importante na etiologia do problema (Vriesman et al., 2020). Ainda, dieta pobre em fibras são associadas ao desenvolvimento de CI (Inan et al., 2007; Lee et al., 2008).

Os critérios de definição de CI funcional de ROMA IV são recomendados para todas as faixas etárias, segundo a Sociedade Norte Americana de Gastroenterologia Pediátrica (NASPGHAN) (Hyams et al., 2016). Para crianças e adolescentes de 4 a 18 anos, incluem a presença de 2 ou mais dos seguintes sintomas, pelo menos uma vez por semana, por pelo menos um mês: 1. postura retentiva; 2. duas ou menos evacuações no vaso por semana; 3. incontinência fecal; 4. evacuações dolorosas ou difíceis; 5. fezes de diâmetro grande; 6. presença de massa fecal no reto. Os sintomas não devem ser justificados por outra condição.

Problemas secundários como dor abdominal, fissuras, sangramento anal e escape fecal são complicações temidas (Mutyalá et al., 2020). Tais consequências podem levar ao absentéismo escolar, ao bullying, acarretar custos financeiros e muito sofrimento ao paciente (Mutyalá et al., 2020). O domínio do conhecimento da

epidemiologia da CI é fundamental para a criação de políticas públicas específicas de saúde voltadas para o adequado manejo do problema (Mugie et al., 2011).

O indivíduo com FLP apresenta fatores comuns aos pacientes que desenvolvem CI, como ansiedade e depressão, fatores precoces de estresse (distúrbios alimentares, cirurgias), problemas escolares e bullying (Tobiasen e Hiebert, 1993; Hutchinson et al., 2011; Wehby et al., 2012). Os pais podem temer oferecer alimentos novos aos pacientes com fissuras e dieta pobre em fibras alimentares podem resultar deste fato (Marques et al., 2007). Ainda, nos períodos pós-operatórios, são utilizadas dietas sem resíduos, que podem não conter fibras suficientes.

No entanto, pouca atenção tem sido dada aos problemas funcionais do TGI nas crianças com FLP e são poucos os trabalhos disponíveis que considerem o tema (Fernandes et al., 2019). Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi o de comparar a prevalência de CI nas crianças e adolescentes com e sem FLP. Com base nos fatores predisponentes à CIF frequentes nos pacientes com FLP, nossa hipótese seria a de uma maior prevalência de CIF no grupo com fissuras.

Materiais e Métodos

A pesquisa foi realizada entre 2017 e 2021, sendo aprovada pelos Comitês de Ética em Pesquisa em Seres Humanos das instituições participantes (CAAE: 26736919.6.0000.5441 e CAAE 26736919.3001.5417). Após a autorização dos pais, através do aceite de um termo de consentimento livre e esclarecido, a entrevista foi aplicada.

Para o cálculo amostral considerou-se a prevalência mediana mundial de CIF em pediatria, que é de 9,5% (CI 7,5-12,1%) (Koppen et al., 2018). O número mínimo recomendado de participantes em cada grupo para significância estatística, com margem de erro de 5%, foi de 132 indivíduos, em cada grupo.

Estudo retrospectivo, comparativo, com dois grupos de crianças e adolescentes de 4 a 18 anos: grupos com FLP e sem FLP. O grupo com FLP foi composto por indivíduos selecionados dentre os participantes de estudo prévio realizado por nossa equipe em um hospital universitário especializado em anomalias craniofaciais. Os critérios de inclusão deste grupo foram: apresentar FLP (fissura de lábio isolada, de palato isolada ou de lábio e palato) não associada a síndromes e ser

proveniente do Estado de São Paulo (SP), Brasil. Fatores de exclusão: presença de doenças crônicas severas ou outras malformações. O grupo sem FLP teve como critério de inclusão a ausência de malformações ou problemas crônicos graves de saúde e ser procedente do Estado de SP. Este grupo foi elencado dentre os pacientes atendidos nos ambulatórios das Clínicas da Faculdade de Odontologia da Universidade.

As questões aplicadas aos pais foram baseadas nos critérios diagnósticos de ROMA IV, excluindo-se a presença de massa fecal no reto, pois os pacientes não foram examinados fisicamente (Hyams et al., 2016).

Indagou-se o uso regular de laxantes para o tratamento dos sintomas. Pesquisou-se ainda a ocorrência de sangue nas fezes e queixas de dor abdominal. A entrevista foi aplicada pela pesquisadora principal, médica pediatra com residência na área de gastroenterologia pediátrica, a todos os participantes. Os pais dos pacientes com FLP responderam a uma entrevista em 2017. Os participantes sem FLP responderam ao questionário online, de setembro de 2020 a janeiro de 2021.

O estudo estatístico foi realizado através do programa Statistica (Statistica for Windows). Efetuou-se o teste de Qui-quadrado para comparar as prevalências de CIF nos grupos com e sem FLP. Teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparação entre os grupos segundo as médias de idade. Foi adotado o nível de significância de 5% para todos os testes.

Resultados

Participaram do estudo 400 crianças e adolescentes de 4 a 18 anos. A média de idade foi de 9,4 anos (DP 3,0) no grupo com FLP e de 9,4 anos (DP 2,9) no grupo sem FLP ($p=0,974$). O sexo masculino correspondeu a 52,00% dos 200 participantes do grupo com fissuras e a 50,50% dos 200 indivíduos sem FLP ($p=0,841$).

A distribuição dos participantes com CIF, pelos grupos com e sem FLP, de acordo com o sexo e a faixa etária são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição dos indivíduos com CIF, pelos grupos com e sem FLP, segundo idade e sexo.

	Paciente com CIF e com FLP (n=49)	Paciente com CIF e sem FLP (n=37)	Valor de p
Média de idade (DP)	9,4 anos (DP 3,2)	8,9 anos (DP 3,0)	*p=0,602
Sexo feminino	28 (57,10%)	20 (54,10%)	**p=0,947
Sexo masculino	21 (42,90%)	17 (45,90%)	

*Mann-Whitney U Statistic (T=1549,500).

**Chi-Square test=0,00440.

CIF= constipação intestinal funcional; **FLP**= fissura labiopalatina.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação à prevalência de CIF (p=0,181) (Tabela 2).

Tabela 2 - Prevalência de CIF nos grupos com e sem FLP.

	Grupo com FLP N (%)	Grupo sem FLP N (%)	Valor de p*
Com CIF	49 (24,50)	37 (18,50)	p=0,181
Sem CIF	151 (75,50)	163 (81,50)	
Total	200 (100)	200 (100)	

*Teste de Qui-quadrado = 1,792.

CIF= constipação intestinal funcional; **FLP**= fissuras labiopalatinas.

A presença de sangue nas fezes e dor abdominal foram mais referidos pelos pacientes do grupo com FLP. O uso de laxantes de forma regular foi referido menos frequentemente pelos pacientes com FLP (Tabela 3).

Tabela 3 - Sintomas e uso de laxantes nos pacientes com CI dos grupos com e sem FLP.

Pacientes com CI	Grupo com FLP (n=49) N (%)	Grupo sem FLP (n=37) N (%)
Sangue nas fezes	4 (8,16)	1 (2,70)
Dor abdominal	26 (53,06)	17 (45,94)
Uso de laxantes	6 (12,24)	8 (21,62)

CIF= constipação intestinal funcional; **FLP**= Fissuras labiopalatinas.

Discussão

A CI representa um problema de saúde pública na população pediátrica, com alta prevalência (Rajindrajith et al., 2016; Koppen et al., 2018). Há, no entanto, ampla

variação nos resultados de prevalência entre os estudos em decorrência de diferenças nos fatores metodológicos e populacionais (Mugie et al., 2011). A implementação dos critérios diagnósticos de ROMA tem aprimorado a compreensão da prevalência da CI (Vriesman et al., 2020).

O presente estudo baseou-se nos critérios de ROMA IV para o diagnóstico de CIF. A presença de massa fecal no reto não foi considerada, pois os participantes não foram examinados fisicamente. Segundo Tabbers et al. (2014), a realização do toque retal pode ser dispensada caso já tenham sido preenchidos pelo menos dois dos critérios de ROMA.

As prevalências de CIF em ambos os grupos foram expressivas, apesar de não terem sido observadas diferenças estatisticamente significantes entre os participantes. Ressalta-se, porém, que quase um quarto dos indivíduos com fissuras apresentaram CIF. Este achado causa preocupação, por ocorrer numa população com a qualidade de vida já comprometida pela presença da malformação.

A nossa hipótese inicial de que a prevalência de CIF seria maior no grupo com FLP, não se confirmou. Este resultado é interessante, considerando que problemas frequentes na população com FLP, como hospitalização e bullying escolar, predispõem à CIF na população pediátrica geral (Oswari et al., 2018). Apesar de não ter sido o objetivo deste trabalho desenvolver um estudo etiológico, questiona-se por que os fatores de estresse citados teriam papel menos relevante para o desenvolvimento de CIF em indivíduos com FLP.

O entendimento de algumas peculiaridades na fisiopatologia da CIF em crianças seria um caminho para a resposta. O comportamento retentivo, por exemplo, é visto como determinante na gênese da CIF na faixa etária pediátrica, por alguns autores (Loening-Baucke, 1993; Vriesman et al., 2020). A tendência instintiva de se evitar evacuar em decorrência de uma experiência prévia de evacuação dolorosa, provoca contração voluntária dos músculos do assoalho pélvico, evitando a passagem das fezes. Consequentemente há acúmulo e endurecimento das fezes na ampola retal e maior dor à evacuação, piorando o comportamento retentivo, num ciclo vicioso que só pode ser quebrado com o manejo adequado (Vriesman et al., 2020). Seria este o mecanismo predominante também no grupo com FLP? A continuidade das pesquisas em indivíduos com e sem fissuras, com relação aos fatores predisponentes à CIF seria

de interesse para melhor compreensão do papel de cada um destes fatores na etiologia do problema.

Houve percentuais maiores de CIF entre participantes do sexo feminino em ambos os grupos. Não há consenso na literatura científica quanto à prevalência preponderante de CIF segundo o sexo (Mugie et al., 2011; Koppen et al., 2018).

A frequência do uso de laxantes em ambos os grupos foi baixa, sendo ainda menor no grupo com FLP. O índice insuficiente de tratamento de CIF serve de alerta, pois o diagnóstico precoce e o manejo adequado do paciente com CI são recomendados para diminuir os riscos de complicações físicas e psicológicas (Vriesman et al., 2020).

Uma das complicações físicas possíveis da CIF seriam as fissuras anais, que levam a dor e sangramentos (Mutyalala et al., 2020). Em termos percentuais, observou-se frequência ligeiramente maior de sangue nas fezes no grupo com FLP quando comparadas ao grupo sem FLP, talvez como um indicativo da presença de fissuras anais. Dor abdominal foi constatada em ambos os grupos, porém mais frequentemente relatado pelas crianças com FLP.

O presente trabalho teve vários pontos fortes, como o desenho comparativo incluindo número suficiente de participantes por grupo para garantir a validade dos resultados. Ainda, utilizou-se os critérios de ROMA IV para o diagnóstico de CIF e o tema abordado, importante em pediatria e ainda pouco explorado nos pacientes com FLP.

A principal limitação do estudo foi o fato de que as questões respondidas pelo grupo com FLP terem sido na forma de entrevistas, enquanto o grupo controle respondeu por questionários. Tal fato decorreu da Pandemia de Covid-19 na fase de coleta de dados do grupo controle, com a paralização dos serviços e escolas, dificultando a pesquisa presencial na população sem FLP. No entanto, cuidados foram tomados como o de se utilizarem as mesmas perguntas, aplicadas pela mesma pesquisadora.

Conclusões

De acordo com os resultados deste estudo, os indivíduos com e sem FLP apresentaram prevalência semelhante de CI funcional. A frequência do uso de

laxantes foi menor nos indivíduos com FLP. Fatores sugestivos de complicação da CIF, como sangramento anal e dor abdominal foram verificados nas crianças com FLP com taxas maiores. A conduta adequada dos problemas crônicos prevalentes em pediatria deve fazer parte dos cuidados aos indivíduos com FLP.

Referências

Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: synthesizing genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet.* 2011;12(3):167-178.

Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and ROME IV. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1262-1279.

Faleiros FTV, Machado NC. Assessment of health-related quality of life in children with functional defecation disorders. *J Pediatr.* 2006;82(6):421-425.

Fernandes MBL, Salgueiro AGNS, Bighetti EJB, Trindade-Suedam IK, Trindade-Suedam IEK. Symptoms of obstructive sleep apnea, nasal obstruction, and enuresis in children with nonsyndromic cleft lip and palate: a prevalence study. *Cleft Palate Craniofac J.* 2019;56(3):307-313.

Freitas JAS, Neves LT, Almeida ALPF, Garib DG, Trindade-Suedam IK, Yaedú RY, Lauris RC, Soares S, Oliveira TM, Pinto JH. Rehabilitative treatment of cleft lip and palate: experience of the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies/USP (HRAC/USP) - Part 1: overall aspects. *J Appl Oral Sci.* 2012;20:9-15.

Hutchinson K, Wellman MA, Noe DA, Kahn A. The psychosocial effects of cleft lip and palate in non-anglo populations: a cross-cultural meta-analysis. *Cleft Palate Craniofac J.* 2011;48(5):497-508.

Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, Tilburg M. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/ adolescent. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1456-1568.

Inan M, Aydiner CY, Tokuc B, Aksu B, Ayvaz S, Ayhan S, Ceylan T, Basaran UN. Factors associated with childhood constipation. *J Paediatr Child Health.* 2007;43:700-706.

Koppen IJN, Vriesman MH, Saps M, Rajindrajith S, Shi X, van Etten-Jamaludin FS, Di Lorenzo C, Benninga MA, Tabbers MM. Prevalence of functional defecation disorders in children: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr.* 2018;198:121-130.

Lee WT, Ip KS, Chan JS, Lui NW, Young BW. Increased prevalence of constipation in pre-school children is attributable to under-consumption of plant foods: A community-based study. *J Paediatr Child Health.* 2008;44:170-175.

Lewis CW, Jacob LS, Lehmann CU. The primary care pediatrician and the care of children with cleft lip and/or cleft palate. *Pediatrics*. 2017;139(5):e20170628.

Loening-Baucke V. Constipation in early childhood: patient characteristics, treatment, and long-term follow up. *Gut*. 1993;34:1400-1404.

Marques IL, Thomé S, Peres SP. Aspectos pediátricos. In: Trindade IEK, Silva OG Filho. *Fissuras labiopalatinas: uma abordagem interdisciplinar*. 7. ed. São Paulo (SP): Santos; 2007:51-71.

Mossey P, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. *Lancet*. 2009;374:1773-1785.

Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(1):3-18.

Mutyala R, Sanders K, Bates MD. Assessment and management of pediatric constipation for the primary care clinician. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2020;50:100802.

Oswari H, Alatas FS, Hegar B, Cheng W, Pramadyani A, Benninga MA, Rajindrajith S. Epidemiology of paediatric constipation in Indonesia and its association with exposure to stressful life events. *BMC Gastroenterology*. 2018;18:146.

Rajindrajith S, Devanarayana NM, Perera BJC, Benninga MA. Childhood constipation as an emerging public health problem. *World J Gastroenterol*. 2016;14;22(30):6864-6875.

Ranasinghe N, Devanarayana NM, Benninga MA, Van Dijk M, Rajindrajith S. Psychological maladjustment and quality of life in adolescents with constipation. *Arch Dis Child*. 2017;102(3):268-273.

Silva HPVD, Arruda TTS, Souza KSC, Bezerra JF, Leite GCP, Brito MEF, Lima VMGDM, Luchessi AD, Bortolin RH, Ururahy MAG, et al. Risk factors and comorbidities in Brazilian patients with orofacial clefts. *Braz Oral Res*. 2018;32:e24.

Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, Staiano A, Vandenplas Y, Benninga MA. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(2):258-274.

Tobiasen JM, Hiebert JM. Clefting and psychosocial adjustment: influence of facial aesthetics. *Clin Plast Surg*. 1993;20(4):623-631.

Vriesman MH, Koppen IJN, Camilleri M, Di Lorenzo C, Benninga MA. Management of functional constipation in children and adults. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17:21-39.

Wehby G, Tyler MC, Lindgren S, Romitti P, Robbins J, Damiano P. Oral clefts and behavioral health of young children. *Oral Dis*. 2012;18(1):74-84.

5 CONCLUSÃO GERAL

5 CONCLUSÃO GERAL

Os artigos apresentados contribuem para a compreensão da epidemiologia de dois relevantes distúrbios do TGI em crianças e adolescentes com FLP. DAC e CIF são de alta prevalência na população geral pediátrica e observamos que a DAC é ainda mais prevalente nas crianças e adolescentes com FLP. Reforçamos assim, o conceito de que o paciente com FLP deve ser visto sob um contexto mais amplo, que vai além das malformações faciais.

Os conhecimentos adquiridos ajudaram na elaboração de algumas hipóteses com relação ao papel dos fatores de estresse inerentes aos pacientes com FLP no desenvolvimento de DAC, CIF e outros distúrbios crônicos no decorrer da vida. No entanto, o desenho do estudo não permitiu conclusões a esse respeito. Ainda há muito a ser compreendido e somos estimuladas a continuar com pesquisas referentes ao tema.

Entender e manejar adequadamente estes fatores poderia melhorar muito a qualidade de vida dos pacientes com FLP. Contribuiria ainda, com a compreensão dos DFTGI na população pediátrica geral, através dos achados em nossa população específica.

Sintomas crônicos em crianças na população geral geram sofrimento. Os mesmos problemas em crianças com malformações, significam sofrimentos adicionais aos já existentes.

A abordagem holística, de passado presente e futuro da criança e do adolescente com FLP é o caminho a ser seguido para a reabilitação plena.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- BERG, E. *et al.* Health status among adults born with an oral cleft in Norway. **JAMA Pediatr**, Chicago, v. 170, n. 11, p. 1063-1070, 2016.
- BONILLA, S.; SAPS, M. Early life events predispose the onset of childhood functional gastrointestinal disorders. **Rev Gastroenterol Mex**, México, v. 78, n. 2, p. 82-89, 2013.
- CABELLO DOS SANTOS, E. A. M. **Prevalência de dor abdominal crônica em crianças com fissuras labiopalatinas**. 2018. Dissertação (Mestrado em Fissuras Orofaciais) – Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo, Bauru, 2018.
- CHOGLE, A.; SAPS, M. Chronic abdominal pain of childhood and adolescence. *In*: WYLLIE, R.; HYAMS, J. S.; KAY, M. **Pediatric gastrointestinal and liver disease**. 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. p. 59-73.
- CHRISTENSEN, K. *et al.* Long term follow up study of survival associated with cleft lip and palate at birth. **BMJ**, London, v. 328, n. 7453, p. 1405, 2004.
- DHROOVE, G.; CHOGLE, A.; SAPS, M. A million-dollar work-up for abdominal pain: is it worth it? **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v. 51, n. 5, p. 579-583, 2010.
- DIXON, M. J. *et al.* Cleft lip and palate: synthesizing genetic and environmental influences. **Nat Rev Genet**, London, v. 12, n. 3, p. 167-178, 2011.
- FERNANDES, M. B. L. *et al.* Symptoms of obstructive sleep apnea, nasal obstruction, and enuresis in children with nonsyndromic cleft lip and palate: a prevalence study. **Cleft Palate Craniofac J**, Pittsburgh, v. 56, n. 3, p. 307-313, 2019.
- FREITAS, J. A. *et al.* Rehabilitative treatment of cleft lip and palate: experience of the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies/USP (HRAC/USP) -- Part 1: overall aspects. **J Appl Oral Sci**, Bauru, v. 20, p. 9-15, 2012.
- HUTCHINSON, K. *et al.* The psychosocial effects of cleft lip and palate in non-anglo populations: a cross-cultural meta-analysis. **Cleft Palate Craniofac J**, Pittsburgh, v. 48, n. 5, p. 497-508, 2011.
- KORTERINK, J. J. *et al.* Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis. **PLoS One**, San Francisco, v. 10, n. 5, p. e0126982, 2015.
- KUMAR, K. *et al.* Psychologic assessment of the parents of patients with cleft lip and palate. **J Craniofac Surg**, Burlington, v. 31, n. 1, p. 58-61, 2020.
- KUO, C. L. *et al.* Grommets for otitis media with effusion in children with cleft palate: a systematic review. **Pediatrics**, Springfield, v. 134, n. 5, p. 983-994, 2014.

- KWAN, W. M. *et al.* Otitis media with effusion and hearing loss in Chinese children with cleft lip and palate. **Cleft Palate Craniofac J**, Pittsburgh, v. 48, p. 684-689, 2011.
- LEWIS, C. W.; JACOB, L. S.; LEHMANN, C. U. The primary care pediatrician and the care of children with cleft lip and/or cleft palate. **Pediatrics**, Springfield, v. 139, n. 5, p. e20170628, 2017.
- LIEM, O. *et al.* Health utilization and cost impact of childhood constipation in the United States. **J Pediatr**, St. Louis, v. 154, n. 2, p. 258-262, 2009.
- LOMAS, J. *et al.* **Conceptualizing and combining evidence for health system guidance**: final report. Ottawa: Canadian Health Service Research Foundation, 2005.
- NELSON, P. A. *et al.* Parents' experiences of caring for a child with a cleft lip and/or palate: a review of the literature. **Child Care Health Dev**, Oxford, v. 38, n. 1, p. 6-20, 2012.
- OSWARI, H. *et al.* Epidemiology of paediatric constipation in Indonesia and its association with exposure to stressful life events. **BMC Gastroenterology**, London, v. 18, n. 1, p. 146, 2018.
- RAHHAL, R.; UC, A. Functional constipation. *In*: KLEINMAM, R. E. *et al.* **Walkers pediatric gastrointestinal disease**. 6th. North Carolina: People's Medical, 2018. p. 2590-2629.
- RAJINDRAJITH, S. *et al.* Childhood constipation as an emerging public health problem. **World J Gastroenterol**, Beijing, v. 22, n. 30, p. 6864-6875, 2016.
- RAMCHANDANI, P. G. *et al.* Early parental and child predictors of recurrent abdominal pain at school age: result of a large population-based study. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, Baltimore, v. 45, n. 6, p. 729-736, 2006.
- RANASINGHE, N. *et al.* Psychological maladjustment and quality of life in adolescents with constipation. **Arch Dis Child**, London, v. 102, n. 3, p. 268-273, 2017.
- REID, J.; KILPATRICK, N.; REILLY, S. A prospective longitudinal study of feeding skills in a cohort of babies with cleft conditions. **Cleft Palate Craniofac J**, Pittsburgh, v. 43, n. 6, p. 702, 2006.
- SILVA, H. P.V. *et al.* Risk factors and comorbidities in Brazilian patients with orofacial clefts. **Braz Oral Res**, São Paulo, v. 32, p. e24, 2018.
- WALD, A. *et al.* The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey. **Aliment Pharmacol Ther**, Oxford, v. 26, n. 2, p. 227-223, 2007.
- WEHBY, G. *et al.* Oral clefts and behavioral health of young children. **Oral Dis**, Houndmills, v. 18, n. 1, p. 74-84, 2012.

ZEYTINOGLU, S.; DAVEY, M. P. It's a privilege to smile: impact of cleft lip palate on families. **Fam Syst Health**, Vernon, v. 30, n. 3, p. 265-277, 2012.

APÊNDICES

APÊNDICE A

QUESTÕES DA PESQUISA

Questionário *online*

- 1- Por favor, escreva seu nome completo e o nome de seu filho(a) que acompanha na FOB-USP:
Seu filho(a) tem alguma malformação, lábio leporino ou tem/teve algum problema grave de saúde?
a) Sim b) Não
- 2- Se a resposta foi sim, qual problema ele(a) tem ou teve?
- 3- Ele(a) já teve a Covid 19 (coronavírus)?
- 4- Se teve, em que mês foi?

Questões referentes à dor abdominal

No último ano, de outubro de 2019 para cá, seu filho(a):

- 5- Reclamou alguma vez que a barriga doeu?
a) Sim b) Não

Se a resposta for não, ir para a pergunta 8.

- 6- Quantas vezes a barriga doeu nesse último ano?
a) Três ou mais vezes
b) Menos de três vezes
- 7- Precisou parar de brincar, estudar ou de fazer o que estava fazendo por causa da dor?
a) Nunca
b) Às vezes (mais de três vezes esse último ano)
c) Menos de três vezes
- 8- Você se lembra quanto tempo faz que ele se queixou de dor na barriga pela primeira vez?
a) Mais de um ano
b) Antes de março/2020
c) depois de março/2020
- 9- Quanto tempo durou as queixas de dor? (O tempo entre a primeira vez que ele reclamou de dor na barriga até a última vez que você se lembra dele ter reclamado?)
a) Mais de três meses
b) Menos de três meses

- 10- Marque com um X os problemas que acontecem (ou aconteceram) junto com a dor
- a) Vômitos
 - b) Parada no crescimento
 - c) Febre sem explicação
 - d) Acordou de madrugada com dor
 - e) Perda de peso
 - f) Sangue nas fezes
 - g) Fraqueza ou desânimo
 - h) Faltou da aula ou teve que parar a aula por causa da dor
- 11- Foi ao médico por causa da dor?
- a) Sim b) Não
- 12- Deu algum remédio por causa da dor?
- a) Sim b) Não
- 13- Fez exames por causa da dor?
- a) Sim b) Não
- 14- No caso das meninas: A dor é diferente da cólica por causa da menstruação?
- a) Sim b) Não

Questões referentes ao hábito intestinal

NESTE ÚLTIMO MÊS SEU FILHO(A)

- 15- Quantas vezes fez cocô **por semana**?
- a) Duas ou menos
 - b) Mais de duas
- 16- Escapou cocô na roupa íntima alguma vez?
- a) Não
 - b) Sim, uma vez ou mais por semana
 - c) Sim, menos de uma vez por semana
- 17- Segura para evitar fazer o cocô? (se for criança pequena, você percebe que cruza as pernas, se encolhe ou se esconde?)
- a) Sim b) Não
- 18- Sente dor ou faz força para evacuar?
- a) Sim b) Não
- 19- As fezes são muito grossas (às vezes entopem o vaso)?
- a) Sim b) Não
- 20- Está usando ou já usou alguma medicação para o intestino funcionar melhor?
- a) Sim b) Não
- 21- O intestino dele(a) mudou com a pandemia?
- a) Sim, as fezes ficaram mais duras e difíceis de sair
 - b) Sim, as fezes ficaram mais macias
 - c) Não mudou nada
- 22- Você gostaria de fazer alguma observação?

QUESTÕES DA ENTREVISTA

- 1- Qual é o seu nome e o nome (completos) do seu filho(a) que acompanha no HRAC-USP?
- 2- Seu filho(a) tem alguma outra malformação além da fissura (lábio leporino) ou tem/teve algum problema grave de saúde?

Questões referentes à dor abdominal

No último ano, seu filho(a):

- 3- Reclamou alguma vez que a barriga doeu?
- 4- Quantas vezes a barriga doeu nesse último ano?
 - a) Três ou mais vezes
 - b) Menos de três vezes
- 5- Ele precisou parar de brincar, estudar ou de fazer o que estava fazendo por causa da dor?
 - a) Nunca
 - b) Às vezes (mais de três vezes esse último ano)
 - c) Menos de três vezes
- 6- Você se lembra quanto tempo faz que ele se queixou de dor na barriga pela primeira vez?
 - a) Mais de um ano?
- 7- Quanto tempo durou as queixas de dor? (O tempo entre a primeira vez que ele reclamou de dor na barriga até a última vez que você se lembra dele ter reclamado?)
 - a) Mais de três meses
 - b) Menos de três meses
- 8- Ele tem junto com a dor:
 - a) Vômitos
 - b) Parada no crescimento
 - c) Febre sem explicação
 - d) Acordou de madrugada com dor
 - e) Perda de peso
 - f) Sangue nas fezes
 - g) Fraqueza ou desânimo
- 9- Faltou da aula ou teve que parar a aula por causa da dor.
- 10- Foi ao médico por causa da dor?
- 11- Deu algum remédio por causa da dor?
- 12- Fez exames por causa da dor?
- 13- No caso das meninas: A dor é diferente da cólica por causa da menstruação?

Questões referentes ao hábito intestinal**NESTE ÚLTIMO MÊS SEU FILHO(A)**

14- Quantas vezes fez cocô **por semana**?

Duas ou menos?

Mais de duas?

15- Escapou cocô na roupa íntima alguma vez?

Caso sim:

uma vez ou mais por semana?

ou menos de uma vez por semana?

16- Ele (a) segura para evitar fazer o cocô? (você percebe que cruza as pernas, se encolhe ou se esconde?).

17- Ele (a) sente dor ou faz força para evacuar?

18- As fezes são muito grossas (às vezes entopem o vaso)?

19- Está usando ou já usou alguma medicação para o intestino funcionar melhor?

Você gostaria de fazer alguma observação?

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado a participar do estudo “Prevalência de dor abdominal crônica e constipação intestinal em crianças e adolescentes com ou sem fissuras labiopalatinas: estudo comparativo”, cujo objetivo é descobrir se crianças com fissura (fenda) de lábio e/ou palato apresentam mais dor abdominal e problemas de intestino que as crianças sem fissuras.

Caso você aceite o convite, sua participação será a de responder a um questionário com perguntas a respeito da presença de dor e funcionamento do intestino do seu filho, com duração aproximada de dez minutos. Ao participar, você poderá ter alguns benefícios, como obter orientações no caso da presença da dor ou de problemas intestinais na criança. Por outro lado, pode haver descontentamento por estar respondendo a um questionário. Você pode se recusar a responder à entrevista e essa decisão de forma alguma prejudicará o acompanhamento de seu filho na Faculdade de Odontologia da USP.

O questionário não será enviado automaticamente, assim, você poderá desistir de participar mesmo após ter respondido às perguntas, pois poderá optar se enviará ou não as respostas.

Todos os dados obtidos ficarão sob absoluto sigilo e recomendamos que você salve e guarde o presente termo. Você não receberá ou pagará nenhum valor econômico, pois trata-se de questionário on-line.

Em caso de danos decorrentes da pesquisa, você tem o direito à assistência integral e gratuita, pelo tempo que for necessário, além do direito de indenização. Em caso de dúvidas ou na necessidade de entrar em contato com os pesquisadores, poderá acessar o telefone (14) 32353999 ou o e-mail elianecabello@usp.br. Para denúncias ou reclamações, entrar em contato com Comitê de Ética em Pesquisa-HRAC-USP, à Rua Silvio Marchione, 3-20 - Vila Universitária - CEP 17012 900 - Bauru-SP, de segunda a sexta das 8 às 18h, pelo telefone (14) 32358421 ou e-mail: cephrac@usp.br.

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, após leitura das informações constantes neste TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, ciente de que responderei a um questionário, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO concordando em participar da pesquisa proposta. Estou ciente de que posso a qualquer momento retirar o CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO e deixar de participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornar-se-ão confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (Art. 11 do Código de Ética Médica).

Por fim, como pesquisadora responsável pela pesquisa, DECLARO o cumprimento do disposto na Resolução CNS nº 466/12, contidos nos itens IV.3 item IV.5.a e na íntegra com a resolução CNS nº 466 de 12 dezembro de 2012. OBS: O Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, organizado e criado pela FOB-USP, em 29/06/98 (PortariaGD/0698/FOB), previsto no item VII da Resolução CNS nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (publicada no DOU de 13/06/2013), é um Colegiado interdisciplinar e independente, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

APÊNDICE B

DECLARAÇÃO DE USO EXCLUSIVO DE ARTIGO EM TESE

Declaramos estarmos cientes de que o trabalho “Conhecimentos atuais em fissuras labiopalatinas: uma revisão narrativa.” será apresentado na Tese da aluna Eliane Alves Motta Cabello Dos Santos e que não foi e nem será utilizado em outra tese dos Programas de Pós-Graduação da FOB-USP.

Bauru, 07 de 07 2021 .

Eliane Alves Motta Cabello Dos Santos



Thais Marchini de Oliveira



APÊNDICE C

DECLARAÇÃO DE USO EXCLUSIVO DE ARTIGO EM TESE

Declaramos estarmos cientes de que o trabalho "Dor abdominal crônica em crianças e adolescentes: aspectos gerais." Será apresentado na Tese da aluna Eliane Alves Motta Cabello Dos Santos e que não foi e nem será utilizado em outra tese dos Programas de Pós-Graduação da FOB-USP.

Bauru, 07 de 07 2021.

Eliane Alves Motta Cabello dos Santos



Thais Marchini de Oliveira



Isabel Cristina Drago Salmen



APÊNDICE D

DECLARAÇÃO DE USO EXCLUSIVO DE ARTIGO EM TESE

Declaramos estarmos cientes de que o trabalho “Constipação intestinal funcional em pediatria: revisão de literatura.” Será apresentado na Tese da aluna Eliane Alves Motta Cabello Dos Santos e que não foi e nem será utilizado em outra tese dos Programas de Pós-Graduação da FOB-USP.

Bauru, 07 de 07 2021 .

Eliane Alves Motta Cabello dos Santos



Thais Marchini de Oliveira



APÊNDICE E

DECLARAÇÃO DE USO EXCLUSIVO DE ARTIGO EM TESE

Declaramos estarmos cientes de que o trabalho “ Crianças e adolescentes com fissuras labiopalatinas: elevada prevalência de dor abdominal crônica” Será apresentado na Tese da aluna Eliane Alves Motta Cabello Dos Santos e que não foi e nem será utilizado em outra tese dos Programas de Pós-Graduação da FOB-USP.

Bauru, 07 de 07 2021 .

Eliane Alves Motta Cabello dos Santos



Thais Marchini de Oliveira



APÊNDICE F

DECLARAÇÃO DE USO EXCLUSIVO DE ARTIGO EM TESE

Declaramos estarmos cientes de que o trabalho "Constipação intestinal em crianças e adolescentes com fissuras labiopalatinas: estudo comparativo" Será apresentado na Tese da aluna Eliane Alves Motta Cabello Dos Santos e que não foi e nem será utilizado em outra tese dos Programas de Pós-Graduação da FOB-USP.

Bauru, 07 de 07 2021.

Eliane Alves Motta Cabello dos Santos



Thais Marchini de Oliveira

