



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Rebeca Mayara Padilha Rego

**Avaliação da aplicabilidade e dos resultados clínicos da
Estimulação Elétrica Transcutânea do Nervo Tibial
Posterior no tratamento de crianças com constipação
intestinal intratável**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Cirurgia e Medicina Translacional.

Orientador: Professor Associado Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção

Coorientador: Professor Associado Nilton Carlos Machado

**Botucatu
2020**

Rebeca Mayara Padilha Rego

Avaliação da aplicabilidade e dos resultados clínicos da
Estimulação Elétrica Transcutânea do Nervo Tibial
Posterior no tratamento de crianças com constipação
intestinal intratável

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestra em Cirurgia e Medicina
Translacional.

Orientador: Professor Associado Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção

Coorientador: Professor Associado Nilton Carlos Machado

Botucatu
2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Rego, Rebeca Mayara Padilha.

Avaliação da aplicabilidade e dos resultados clínicos da Estimulação Elétrica Transcutânea do Nervo Tibial Posterior no tratamento de crianças com constipação intestinal intratável / Rebeca Mayara Padilha Rego. - Botucatu, 2020

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Pedro Luiz de Arruda Lourenção
Coorientador: Nilton Carlos Machado
Capes: 40800008

1. Constipação intestinal. 2. Estimulação elétrica nervosa transcutânea. 3. Nervo tibial.

Palavras-chave: Constipação; Eletroestimulação; Nervo tibial posterior.

“Dedico esse trabalho primeiramente a Deus, o qual me concedeu essa benção e me ajudou em todos os momentos a conquistar o sonho de ser mestre, que me livrou de situações ruins, que me mostrou claramente sua presença comigo em várias situações, principalmente quando eu achava que não daria conta e que colocou anjos em meu caminho pra que me levassem a conquista que hoje invade meu coração.”

“A minha família, por me apoiar na decisão de sair de casa em busca do meu sonho, mesmo que lhes custassem lágrimas a cada partida de fim de semana, e preocupações com minha alimentação, amizades e bem estar mental, que torceu por mim, e que continuam me dando força e apoio para as decisões que ainda nos custarão alguns anos vivendo distantes uns dos outros, agradeço mesmo, amo vocês!”

“Dedico também a minha amiga Gabriela de Paula, a qual dividiu comigo a experiência do mestrado, sorrimos, choramos, surtamos e aprendemos muito, obrigada pelo apoio, pelas conversas, pelas festas e pela amizade, eu sei que será eterna.”

“Assim como agradeço a confiança e o auxílio em termos de pesquisa, gostaria de dedicar esse trabalho ao Dr. Pedro e ao Dr. Nilton, que não só foram meus orientadores da pesquisa nesse período, mas sempre acreditaram e confiaram em mim, obrigada Dr. Pedro por sempre simplificar as coisas na minha cabeça quando eu achava que era um gigante e obrigada Dr. Nilton pelas palavras de acolhimento quando percebia que meu coração estava inquieto.”

Agradecimientos

Ao Dr. Pedro por ter me aceito como sua orientanda, sem me conhecer ou ter grandes referencias minhas, por ter confiado em mim, e me permitido adquirir a responsabilidade que é assumir o papel de pesquisadora, meus agradecimentos pela orientação!

Ao Dr. Nilton e a Dr. Mary pela ajuda que me deram pra desenvolver este trabalho, por terem aberto as portas do ambulatório da Gastroenterologia Pediátrica pra que eu pudesse desenvolver minha pesquisa, acreditando na dedicação que eu teria por seus pacientes.

As equipes da Gastroenterologia Pediátrica e Cirurgia Pediátrica, docentes e residentes que me auxiliaram na coleta, lembram de mim nas passagens dos casos, me acolheram como parte da equipe durante todo esse processo, e foram fundamentais para que a pesquisa acontecesse, meu muito obrigada!

Agradeço a universidade pela incrível experiência da pós-graduação, em um ambiente acadêmico preparado com uma organização excelente, docentes excepcionais e o favorecimento da experiência de uma pós-graduação de alta qualidade.

Agradeço o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – 88882.433196/2019-01 durante todo o período de pesquisa

Epígrafe

"Ora, àquele que é poderoso para fazer infinitamente mais do que tudo quanto pedimos ou pensamos, conforme o seu poder que opera em nós."

Efésios 1:20

Capítulo I – Artigo

“Avaliação da aplicabilidade e dos resultados clínicos da Estimulação Elétrica Transcutânea do Nervo Tibial Posterior no tratamento de crianças com constipação intestinal intratável”

| | |
|------------------------------|----|
| Resumo..... | 12 |
| Abstract..... | 13 |
| 1. Introdução..... | 14 |
| 2. Objetivos..... | 17 |
| 3. Pacientes e Métodos | 18 |
| 4. Resultados..... | 27 |
| 5. Discussão..... | 39 |
| 6. Referências | 47 |
| 7. Anexos..... | 51 |
| 8. Apêndices..... | 84 |

Capítulo II – Artigo

“Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in children and adolescents with functional constipation: a protocol for an interventional study”.

| | |
|---------------------------------------|-----|
| Página de Rosto..... | 94 |
| Abstract..... | 96 |
| 1. Introduction..... | 97 |
| 2. Methods..... | 99 |
| 3. Discussion | 103 |
| 4. References..... | 104 |
| 5. Table..... | 108 |
| 6. Figures..... | 109 |
| 7. Supplemental digital contents..... | 112 |

Capítulo 1

Artigo

“Avaliação da aplicabilidade e dos resultados clínicos da Estimulação Elétrica Transcutânea do Nervo Tibial Posterior no tratamento de crianças com constipação intestinal intratável”

Resumo

A grande maioria das crianças com constipação funcional responde ao tratamento médico padrão. No entanto, um subconjunto de pacientes pode apresentar uma resposta insatisfatória e apenas uma pequena melhora dos sintomas. A estimulação transcutânea envolve a estimulação elétrica do nervo tibial posterior (ENTP) ao nível do tornozelo, por via transcutânea, através de eletrodos fixados na pele subjacente. A estimulação do nervo tibial pode modular a função urinária e defecatória através da estimulação dos nervos sacrais. Assim, o ENTP transcutânea pode ser considerada um método muito promissor, não invasivo e seguro para ser utilizado na faixa etária pediátrica. No entanto, ainda não existem estudos publicados que tenham investigado seu uso em crianças no tratamento da constipação intestinal. Trata-se de um estudo único, prospectivo, longitudinal e intervencionista, desenvolvido para avaliar os resultados clínicos da ENTP transcutânea em crianças com constipação intestinal funcional. As crianças foram submetidas a sessões diárias de ENTP transcutânea por um período de 4 a 8 semanas. Todas as crianças também participaram de entrevistas semiestruturadas, uma em cada uma dos três momentos de avaliações: uma semana antes do início da intervenção; imediatamente após as quatro ou oito semanas de intervenção; e quatro semanas após o final do período de intervenção. Nessas entrevistas, foram avaliados os aspectos relacionados ao hábito intestinal e qualidade de vida. Houve melhora significativa da frequência evacuatória, da consistência das fezes, do esforço evacuatório e da dor para evacuar após os períodos de intervenção. Também houve melhora significativa dos indicadores de qualidade de vida global, principalmente relacionada à esfera psicossocial e total, após quatro semanas de intervenção. Esta melhora na função intestinal e na qualidade de vida se mantiveram mesmo após quatro semanas do término da intervenção. Assim, a ENTP transcutânea mostrou-se um método promissor e eficaz, promovendo aumento do número de evacuações e melhora da consistência das fezes, levando a uma melhora direta na qualidade de vida, de crianças com constipação intestinal.

Abstract

The majority of children with functional constipation respond to usual medical treatment. However, a subset of patients may experience an unsatisfactory response with a small improvement. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation (PTNS) involves electrical stimulation at the ankle level, using electrodes attached to the underlying skin. Stimulation of the tibial nerve can modulate urinary and defecatory function through stimulation of the sacral nerves. Thus, transcutaneous PTNS can be considered an auspicious, non-invasive and safe method in pediatric patients. However, there are still no published studies of PTNS in children functional constipation. Thus, this is a unique, interventional and prospective, study, developed to evaluate the clinical results of transcutaneous PTNS in children with functional constipation. The children were submitted to daily transcutaneous PTNS sessions for 4 to 8 weeks. All children also participated in semi-structured interviews, one in each of the three assessment moments: one week before the intervention; immediately after 4 or 8 weeks of intervention; and four weeks after the end of the intervention. In these interviews, bowel movements and quality of life were evaluated. There was a significant improvement in frequency, stool consistency, the effort to evacuation and pain to evacuate after intervention periods. There was also a significant improvement in the indicators of global quality of life, mainly in the psychosocial and total score, after four weeks of intervention. This improvement in bowel movements and quality of life was maintained four weeks after the end of the intervention. Thus, transcutaneous PTNS is an effective method for the treatment of functional constipation and improvement in the quality of life.

1. Introdução

Os distúrbios funcionais da evacuação incluem a constipação funcional (CF) e incontinência fecal funcional não retentora (IFFNR). A CF representa uma causa frequente de procura à assistência médica. Koppen et al (2018), em recente revisão sistemática da literatura, composta por estudos que utilizaram os critérios de Roma III, encontraram prevalência de CF variável entre 0,5% a 32%, com uma prevalência combinada de 9,5% (IC95% = 7,5 - 12,1%). No caso do IFFNR, a prevalência variou de 0,0% a 1,8%, com uma prevalência combinada de 0,4% (IC95% = 0,2 - 0,7%). Além disso, a prevalência de constipação funcional foi de 8,6% nos meninos, em comparação com 8,9% nas meninas (OR = 0,99; IC95% = 0,9 - 1,4%). Cerca de 3% das consultas ambulatoriais em pediatria e aproximadamente 25% das consultas em gastroenterologia pediátrica estão relacionadas a um distúrbio da evacuação, com uma proporção significativa de crianças com constipação funcional, sendo que menos de cinco por cento dessas crianças possuem uma causa orgânica identificável (Tabbers et al., 2011, 2014). Em crianças com CF, defecação dolorosa, incontinência fecal e dor abdominal podem ocorrer consequências emocionais (Liem et al., 2009; Mugie et al., 2011; Walia et al., 2009). Desta forma, a CF está frequentemente associada a impacto significativo com prejuízo à qualidade de vida das crianças (Vriesman et al., 2019).

As recomendações para o diagnóstico de CF são baseadas na história e no exame físico e os critérios de Roma devem ser utilizados para a conclusão diagnóstica. Os critérios Roma IV para crianças e adolescentes (Hyams et al., 2016) e para neonatos e lactentes (Benninga et al., 2016) foram definidos a partir de um processo de consenso de especialistas, com uma revisão extensa da literatura e baseado em sintomas (Koppen et al., 2017). Esta nova versão dos critérios, diferentemente do que era proposto até critérios de Roma III, propõe a uma distinção, para crianças mais jovens, entre aquelas que possuem treinamento esfinteriano e aquelas que ainda não adquiriram controle. Além disso, o critério de tempo mudou e os pacientes agora precisam cumprir os critérios por pelo menos um mês, ao invés de 2 meses (Benninga et al., 2016; Hyams et al., 2016; Hyman et al., 2006).

Em 2014, as Sociedades Européia (ESPGHAN) e Norte-Americana (NASPGHAN) de Gastroenterologia Hepatologia e Nutrição Pediátrica publicaram uma diretriz que fornece

recomendações baseadas em evidências para avaliação, tratamento e acompanhamento de crianças com CF (Tabbers et al., 2014). Os pontos bem definidos para o tratamento consistem em medidas de orientação para os pais e crianças, modificações comportamentais e terapia laxativa (Tabbers et al., 2014; van Mill et al., 2019). Desta forma, o tratamento médico padrão para CF em crianças consiste em intervenções farmacológicas e não farmacológicas. O tratamento farmacológico com laxantes envolve três etapas: desimpactação, tratamento de manutenção, desmame.

As intervenções não farmacológicas envolvem educação, desmistificação (MEDO DAS MÃES), explicações e orientações para o treinamento de *toilet*, determinação de evacuações programadas, estabelecimento de um sistema de recompensa e manutenção de um diário evacuatório (Koppen et al., 2015; NICE, 2010; Tabbers et al., 2014).

Nos centros de atendimento terciário, aproximadamente 50% das crianças com CF tratadas de forma convencional apresentam melhora e conseguem deixar de utilizar medicações laxativas dentro de 6 a 12 meses, mas nas demais, os sintomas podem persistir até a idade adulta, apesar do tratamento regular estabelecido com laxantes (Bongers et al., 2010). Assim, uma parcela dos pacientes pode apresentar uma resposta insatisfatória, com apenas uma pequena melhora dos sintomas. Essas crianças apresentam sintomas graves e duradouros, com impactação fecal recorrente, clinicamente caracterizada por intervalos prolongados entre as evacuações, com evacuações de fezes de grande volume a cada 7 a 30 dias, associadas a episódios de incontinência fecal, com pouca resposta ao tratamento convencional. Nesse sentido, quando os sintomas não respondem ao tratamento convencional, por pelo menos três meses, essas crianças são consideradas como portadores de Constipação intestinal crônica (CIC) intratável (Tabbers et al., 2014; Voskuijl et al., 2006).

As opções de tratamento para crianças com constipação refratária ao tratamento convencional são limitadas. Entretanto, as diretrizes mais recentes da ESPGHAN e NASPGHAN em 2014 apresentam a possibilidade de realização de injeção de toxina botulínica no esfíncter anal, lavagens intestinais retrógradas ou anterógradas, eletroestimulação sacral e ressecção colônica total ou parcial como formas potenciais de tratamento para crianças com CIC intratável (Koppen et al., 2017; Siminas et al., 2015; Tabbers et al., 2014).

Desta forma, a neuromodulação é uma das modalidades de tratamento que pode trazer benefícios aos pacientes com CF. A estimulação elétrica transcutânea (EET) é uma abordagem não farmacológica para crianças com constipação, que pode melhorar a motilidade intestinal, por modular a inervação colônica (Sluka & Walsh 2003). Um subtipo de neuromodulação, denominado Eletroestimulação do Nervo Tibial Posterior (ENTP), compreende a estimulação elétrica ao nível do tornozelo que pode ser realizada pela via percutânea, por punções com agulhas, ou pela via transcutânea, através de eletrodos fixados na pele subjacente (Lu & Di Lorenzo, 2016). A ENTP transcutânea pode ser considerada uma técnica minimamente invasiva, de fácil aplicação, com potencial para melhora dos sintomas de constipação intestinal na população pediátrica (Lecompte et al., 2015; Lu & Di Lorenzo, 2016). A estimulação do nervo tibial pode modular a função urinária e evacuatória, por meio da estimulação dos nervos sacrais, de forma semelhante à obtida pela estimulação nervosa sacral. Por outro lado, a ENTP tem a vantagem de não exigir procedimentos cirúrgicos para a implantação de eletrodos, como ocorre na ENS (Lecompte et al., 2015; Lu & Di Lorenzo, 2016; Simillis et al., 2018). Vários estudos vêm demonstrando que a ENTP é útil para melhorar a incontinência fecal em adultos e para tratar várias disfunções urinárias na infância (Edenfield et al., 2015; de Wall & Heesakkers, 2017; Lecompte et al., 2015).

Em crianças, apenas um estudo investigou a aplicabilidade do ENTP transcutânea em um grupo de 8 crianças com incontinência fecal associada a uma variedade de causas subjacentes, incluindo malformações anorretais, doenças neurológicas e doença de Hirschsprung (Lecompte et al., 2015). Os autores encontraram melhora da incontinência fecal após 6 meses em 7 crianças, sendo que 5 crianças tiveram resolução de incontinência fecal. Dois pacientes apresentaram recorrência da incontinência fecal com a descontinuação do tratamento com ENTP.

Considerando que ainda são necessários tratamentos mais eficazes para a CF na infância, e que a neuromodulação foi incorporada na prática clínica para o tratamento de um grande número de problemas de saúde, desde náuseas e vômitos até distúrbios intestinais e urinários, e destacando os benefícios potenciais desse tipo de terapia em crianças com CF que apresentam sintomas refratários ao tratamento clínico, optamos por avaliar os resultados clínicos da ENTP transcutânea em crianças com constipação funcional.

2. Objetivos

O objetivo principal deste estudo foi avaliar os resultados clínicos e a aplicabilidade da da Eletroestimulação do Nervo Tibial Posterior (ENTP) como tratamento adjuvante em crianças com constipação funcional

Os objetivos secundários foram:

- Caracterizar os pacientes incluídos no estudo, com informações dos antecedentes pessoais e dados clínicos e epidemiológicos;

- Avaliar aspectos relacionados à função intestinal dos pacientes, após os períodos de intervenção e compará-los com os dados anteriores ao início da intervenção;

- Avaliar aspectos relacionados à qualidade de vida relacionada à saúde, após os períodos de intervenção e compará-los com os dados anteriores ao início da intervenção;

- Comparar os resultados obtidos de acordo com diferentes períodos de intervenção (4 ou 8 semanas).

3. Pacientes e Métodos

3.1 Desenho do estudo e cenário

Trata-se de um estudo de centro único, de intervenção, prospectivo e longitudinal, para avaliar a aplicabilidade e os resultados clínicos da ENTP transcutânea em crianças com CF. Este estudo foi realizado nos ambulatórios de Gastroenterologia pediátrica e Cirurgia Pediátrica da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual de São Paulo (UNESP), São Paulo, Brasil.

As crianças foram submetidas a sessões diárias de ENTP transcutânea, por um período mínimo de 4 semanas, e participaram de entrevistas semiestruturadas, realizadas em cada um dos momentos de avaliações: uma semana antes do início da intervenção; imediatamente após o(s) período(s) de intervenção (4 semanas ou 4 e 8 semanas de intervenção); e 4 semanas após o final do período de intervenção. Nessas entrevistas, foram avaliados os aspectos relacionados ao hábito intestinal, qualidade de vida e aplicabilidade da intervenção proposta.

3.2 Aspectos éticos e de registro do estudo

Este estudo foi realizado de acordo com os princípios determinados pela Declaração de Helsinque, ISO14155, Lei de Proteção de Dados e pelas Diretrizes de Boas Práticas Clínicas. O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, São Paulo, Brasil, aprovou este estudo, registrado sob o número CAAE 80013017.0.0000.5411 (Anexo 1). Os pacientes e seus responsáveis foram previamente informados sobre o objetivo da pesquisa e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice 1). Pacientes de 11 a 18 anos assinaram o respectivo termo de assentimento (Apêndice 2).

O estudo também foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (Rebec) sob identificador RBR-344jq8, obtido em 13 de março de 2018 (número UTN: U1111-1207-5487), e está disponível em <http://www.ensaiosclinicos.gov.br>. O protocolo do estudo, elaborado de acordo com as recomendações do *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventionist Tests – SPIRIT* (Chan et al., 2013), foi publicado em periódico científico internacional (Rego et al., 2019).

3.3 Seleção e recrutamento de pacientes

A amostra foi composta por crianças selecionadas no Ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica e do Ambulatório de Cirurgia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP. Os pacientes foram convidados a participar de uma consulta inicial para informá-los sobre a metodologia do estudo e aplicação dos critérios de elegibilidade.

3.4. Critérios de elegibilidade.

Os critérios de inclusão e exclusão estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 : Critérios de Elegibilidade

| Critérios de Inclusão | Critérios de exclusão |
|--|---|
| Diagnóstico de constipação intestinal de acordo com os critérios de Roma IV (2016) | Presença de qualquer causa orgânica de constipação intestinal |
| Crianças com idade entre 7 e 18 anos | Crianças com deficits neurológicos e/ou cognitivos |
| Pacientes e/ou responsáveis que concordaram e assinaram o TCLE | Presença de lesões na pele na região de aplicação dos eletrodos |
| Pacientes com idade entre 11 e 18 que concordaram e assinaram o termo específico de assentimento | Alterações na sensibilidade na região de aplicação dos eletrodos |
| | Pais ou responsáveis que não conseguiram compreender as orientações para realização da ENTP |
| | Crianças com doenças cardiológicas ou arritmias cardíacas |
| | Pacientes que não completarem a intervenção ou que não participaram de alguma das entrevistas nos momentos de avaliação |

3.5 Intervenções

Os pacientes foram submetidos à estimulação elétrica transcutânea do nervo tibial posterior, com base no método descrito por Querato et al. (2006). Essa intervenção foi supervisionada por uma fisioterapeuta, membro da equipe de pesquisa e com experiência nesse tipo de terapia. Após higienização local, um eletrodo auto-adesivo de silicone foi aplicado aproximadamente a 3-4 cm acima do maléolo medial da tibia, e um segundo eletrodo, para fechamento da corrente, foi colocado logo abaixo do maléolo medial da tibia, na mesma perna. Estes procedimentos foram repetidos para o membro inferior contralateral. Os eletrodos foram, então, conectados a um dispositivo de estimulação elétrica (canais De Tens / Fes-2, *Neurodyn Portable* Ibramed ®). A posição dos eletrodos foi determinada pela visualização da flexão rítmica dos dedos dos pés antes do início das sessões. O nível de intensidade de corrente foi variável, determinado pela intensidade imediatamente abaixo do limiar máximo de sensibilidade do paciente, geralmente entre 10 e 30 mA. A corrente utilizada foi de 200 μ s e 20 Hz. A estimulação transcutânea tibial posterior foi realizada simultaneamente, nos dois membros inferiores, por 30 minutos, diariamente, por 4 semanas consecutivas, em regime domiciliar, na casa do paciente (Querato et al., 2006; Vitton et al., 2010; Arroyo Fernández et al., 2018; Ramírez-García et al., 2019, George et al 2013). Os eletrodos auto-adesivos de silicone foram trocados a cada 10 sessões, a fim de minimizar potenciais efeitos adversos da terapia.

Inicialmente, os pais ou responsáveis foram treinados para realizar a ENTP em seus filhos. Para isso, foram realizadas sessões de treinamento, com aplicação supervisionada pela fisioterapeuta, até que os pais se sentissem confiantes o suficiente para realizar o procedimento sem supervisão. A partir desse momento, a ENTP foi realizada diariamente, em caráter domiciliar, conforme descrito. Durante o período de intervenção, os pacientes participaram, também, de uma sessão supervisionada de ENTP a cada 15 dias, onde a técnica foi avaliada pela fisioterapeuta e eventuais dúvidas foram esclarecidas. Além disso, os responsáveis receberam o contato telefônico da equipe de pesquisa para comunicar eventuais dúvidas ou intercorrências durante o período de intervenção.

Durante o período de intervenção, os pacientes mantiveram todas as recomendações terapêuticas relacionadas ao tratamento da CF (medicamentos, dietas e orientações comportamentais)

previamente prescritas pela equipe médica responsável. Os pacientes foram instruídos a comunicarem com a equipe de pesquisa sobre quaisquer alterações no plano terapêutico prescrito pela equipe médica durante o período de intervenção.

3.6 Adesão ao tratamento e eventos adversos relacionados

Os membros da equipe de pesquisa registraram o tratamento dos pacientes em todas as sessões quinzenais do ENTP supervisionada e investigaram a possível ocorrência de eventos adversos. Em qualquer momento do estudo, os pacientes / pais / responsáveis estiveram aptos entrar em contato com a equipe de pesquisa por telefone para comunicar possíveis eventos adversos e esclarecer quaisquer dúvidas. Os pacientes que apresentassem efeitos adversos ou piora clínica do padrão evacuatório ou que solicitassem seriam descontinuados do estudo.

3.7 Períodos de intervenção e momentos de avaliação

O período de intervenção foi de, no mínimo, 4 semanas consecutivas, imediatamente após a conclusão do período de treinamento. Após as 4 semanas de ENTP, Os pacientes puderam optar se realizariam mais 4 semanas de intervenção, totalizando 8 semanas de ENTP. Os momentos escolhidos para as entrevistas de avaliação foram: uma semana antes do início da intervenção, imediatamente após as semanas (4 ou 4 e 8 semanas) de intervenção e 4 semanas após o final do período de intervenção, para identificar quaisquer efeitos remanescentes da ENTP.

3.8 Entrevistas de avaliação

Em todos os momentos de avaliação, os pacientes e / ou seus responsáveis participaram de entrevistas semi-estruturadas para determinar os resultados funcionais da intervenção, com relação ao hábito intestinal e qualidade de vida. Essas entrevistas foram conduzidas pelo mesmo membro da equipe de pesquisa e duraram aproximadamente 40 minutos. Os seguintes instrumentos de avaliação

foram aplicados: um questionário abordando o estado clínico atual, respondido pelos responsáveis (Apêndice 3); a Escala de Bristol para Consistência das Fezes Modificada para crianças – mBSFS-C (Anexo 2) para analisar a consistência das fezes, respondido pelas crianças (Chumpitazi et al., 2010; Lane et al., 2011; Jozala et al., 2019); o *Bowel Function Score* - BF-S (Anexo 3) para avaliação da função intestinal (Jarvi et al., 2010), respondido pelas crianças em conjunto com os responsáveis, o *Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0* - PedsQL 4.0 (Anexo 4), respondido pelos responsáveis, para avaliar a qualidade de vida global (Klatchoian et al., 2008; Varni et al., 2003) e o Questionário para Avaliação da Qualidade de Vida em crianças e adolescentes com incontinência fecal - AQLCAFI (Anexo 5), respondido pelas crianças, para avaliação direcionada da qualidade de vida em pacientes com sintomas intestinais (Mathias et al., 2016; Tannuri et al., 2017).

Além disso, cada paciente foi monitorado por meio de um diário padronizado, com informações sobre a frequência das evacuações, consistência das fezes de acordo com a mBSFS-C, frequência de episódios de incontinência fecal, episódios de evacuações dolorosas, episódios de dor abdominal, presença de sangue nas fezes, uso de laxante e suas doses e eventuais efeitos adversos como dor, náusea, vômito, diarreia e flatulência. Este diário foi sempre preenchido pelos responsáveis, por 7 dias, iniciando-se 7 dias antes de cada período de avaliação. Os pacientes que usavam medicamentos laxativos tiveram as doses monitoradas e quaisquer alterações foram registradas como possíveis desfechos para as conclusões do estudo, tanto no aumento, quanto na redução da dose. Durante a entrevista de avaliação, realizada no momento após a conclusão das sessões de ENTP, os responsáveis também responderam ao Questionário direcionado para avaliação da aplicabilidade da ENTP diária em regime domiciliar (Apêndice 4).

3.9 Análise dos Resultados

A análise dos resultados foi realizada com foco nos três (ou quatro) momentos de avaliação: avaliação antes do início da ENTP, imediatamente após as semanas (4 ou 4 e 8 semanas) de intervenção e 4 semanas após o final do período de intervenção. Essa análise foi realizada utilizando as seguintes variáveis clínicas: número de evacuações por semana, número de episódios de incontinência fecal por semana, esforço evacuatório, dor para evacuar e dor abdominal. Foram analisados, também, os resultados obtidos pelos instrumentos de avaliação aplicados (mBSFS-C, BF-S, PedsQL 4.0 e AQLCAFI), a fim de avaliar os resultados funcionais do hábito intestinal e a qualidade de vida global. Todas as situações que pudessem estar indiretamente envolvidas com os resultados clínicos da ENTP, como aumento ou diminuição nas doses de laxantes ou quaisquer alterações clínica ou dietética e os aspectos relacionados à aplicabilidade e potenciais efeitos adversos da ENTP também foram analisados.

As etapas do estudo estão sumarizadas na Figura 1.

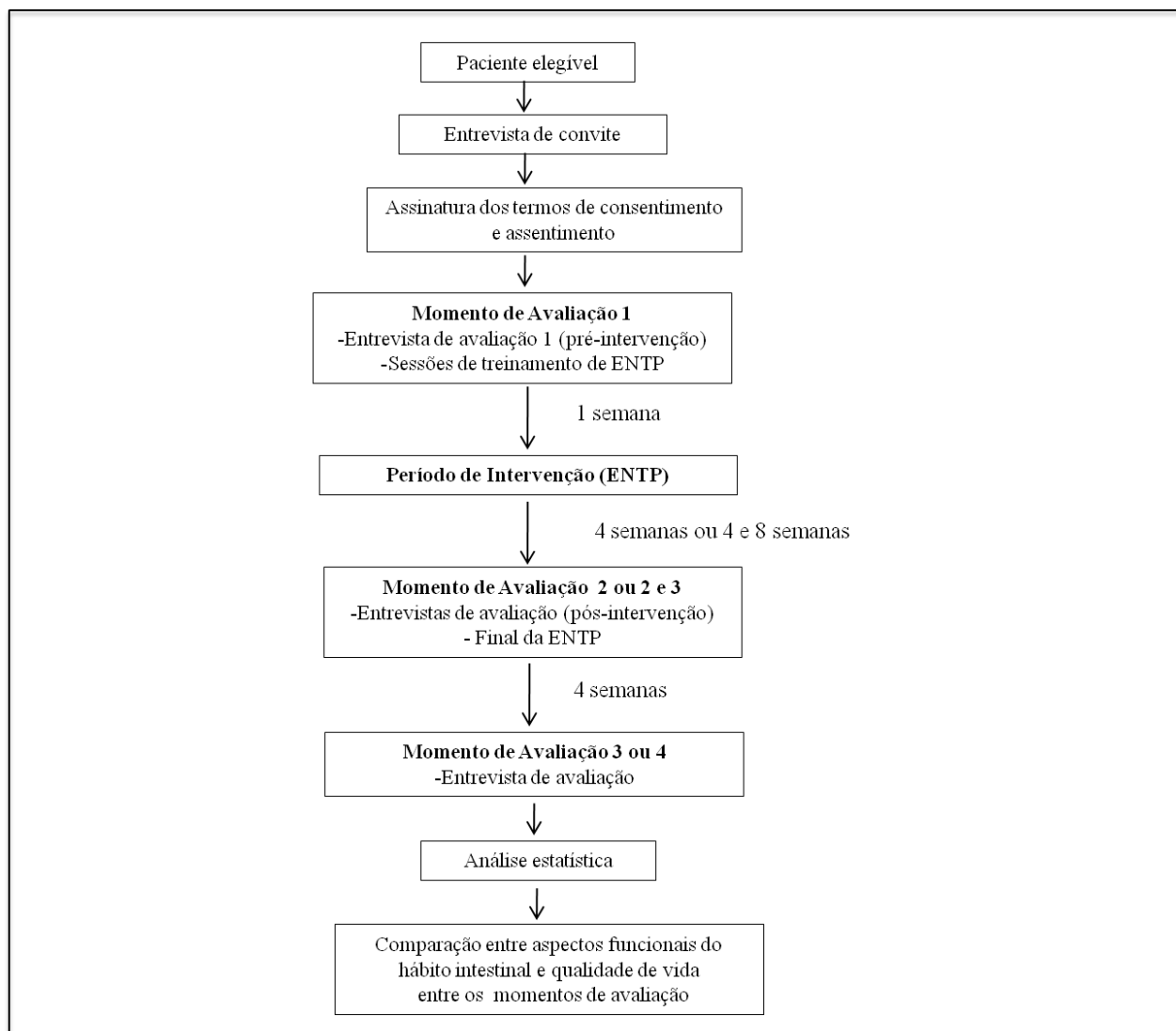


Figura 1: Fluxograma das etapas do estudo.

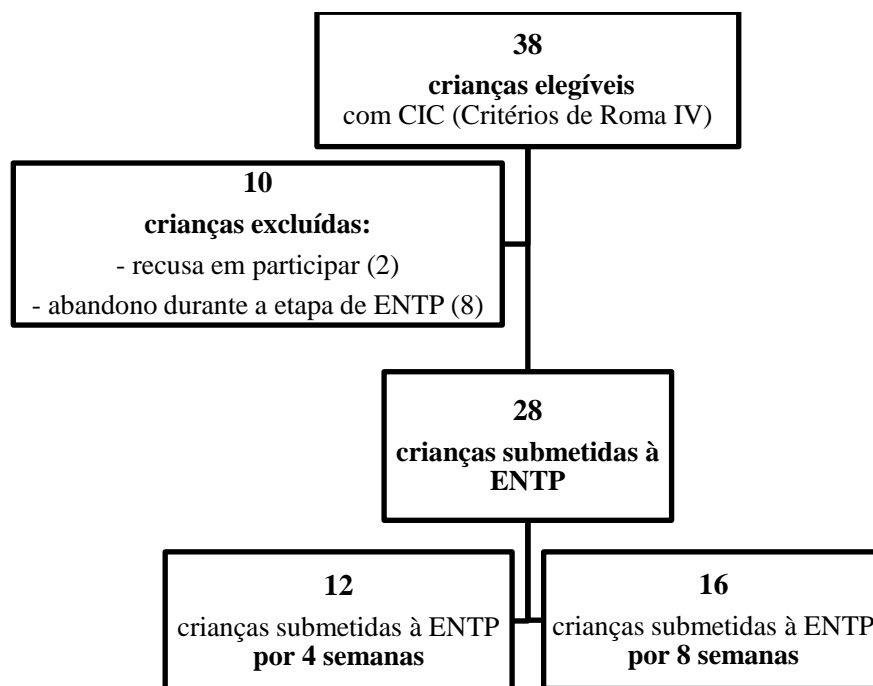
3.10 Análise estatística

As características dos pacientes incluídos no estudo foram analisadas através de análise estatística descritiva. Foi realizada análise estatística comparativa envolvendo os resultados obtidos para as variáveis analisadas nos momentos da avaliação. Os dados numéricos contínuos foram expressos como média \pm desvio-padrão e mediana (primeiro e terceiro quartis). As proporções foram apresentadas como porcentagens, com seus respectivos intervalos de confiança. A comparação entre os momentos de avaliação foi feita por meio de diferentes testes estatísticos, de acordo com a distribuição de normalidade dos dados, determinadas pelos testes Shapiro-Wilk. Para comparações estatísticas entre as variáveis quantitativas foram utilizados os testes de Wilcoxon e Teste T de Student para amostras pareadas. O Teste de McNemar foi utilizado para comparações entre variáveis categóricas. O nível de significância foi estabelecido em 5% e a análise foi realizada no software SPSS 22.0 para Windows.

4. Resultados

O estudo foi realizado em uma amostra de conveniência de 38 crianças com diagnóstico de CF, segundo os Critérios de Roma IV, no período compreendido entre Março de 2018 e outubro de 2019. A ENTP foi aplicada em 28 crianças por um período de intervenção de quatro semanas. Dezesesseis crianças (57,1%) estenderam o período de intervenção por mais 4 semanas, totalizando 8 semanas de intervenção. A Figura 2 apresenta as crianças elegíveis e incluídas no estudo.

Figura 2: Fluxograma da elegibilidade, inclusão e exclusão das crianças no estudo.



4.1. Características clínicas e sócio-demográficas dos pacientes

A Tabela 2 apresenta as características sócio-demográficas das crianças com constipação funcional e seus pais. Observa-se que a Mediana da idade foi de 134 meses (11 anos) e com intervalo interquartil de 105-145 meses (8.7 a 12 anos), caracterizando uma população de escolares e adolescentes. A família é constituída de pais na terceira década de vida, com pequeno número de filhos por casal e vivendo em um domicilio pequeno. A mãe foi a respondedora dos questionários na grande maioria (79%).

Tabela 2. Características sociodemográficas das crianças com constipação funcional submetidas ao estudo de Eletroneuroestimulação do Nervo Tibial Posterior.

| | n (%) | Mediana | IQR |
|--|------------|---------|-------------|
| <u>Características das crianças</u> | | | |
| Sexo, n Feminino/Masculino (% Feminino) | 16/12 (58) | | |
| Idade da criança (meses) | | 134 | 105-145 |
| Primogênito, n (%) | 15 (58) | | |
| <u>Características dos pais</u> | | | |
| Idade da mãe (anos) | | 36 | 32 -40 |
| Idade do pai (anos) | | 40 | 33,5 - 45,5 |
| Escolaridade materna (anos) | | 11 | 9,5 – 11 |
| Escolaridade paterna (anos) | | 11 | 8- 11 |
| Total de filhos | | 2 | 1 -3 |
| Cuidador / Respondedor | | | |
| Mãe | 22 (79%) | | |
| Avó | 4 (14%) | | |
| Outros (pai, tia, irmã, madrasta) | 2 (7%) | | |
| <u>Características do domicílio</u> | | | |
| Número de cômodos | | 5 | 5 - 6 |
| Número de pessoas | | 4 | 3 - 5 |
| Índice de aglomeração | | 1 | - |

n = número, IQR=Intervalo Interquartil

A Tabela 3 apresenta as características clínicas das crianças avaliadas no estudo. Observa-se que a duração de sintomas é longa sendo a mediana de 8 anos e com intervalo interquartil de 3 a 10 anos. Observa-se ainda alta proporção de crianças com dor, esforço ao evacuar e dor abdominal. Entretanto, há uma pequena proporção de pacientes com incontinência fecal. A Escala de Bristol confirma a consistência fecal de crianças com constipação.

Tabela 3. Características clínicas das crianças submetidas à ENTP.

| | n (%) | Mediana | IQR |
|--|-----------|---------|----------|
| Duração dos sintomas (meses) | | 84 | 36 – 120 |
| Características do ato evacuatório n (%) | | | |
| Esforço para evacuar | 23 (82%) | | |
| Dor anal ao evacuar | 21 (75%) | | |
| Características da evacuação | | | |
| Escala de Bristol | | 2 | 2 – 2 |
| Frequência evacuatória semanal | | 2 | 1- 3 |
| Evacuação com sangue n (%) | 8 (28,5%) | | |
| Incontinência fecal n (%) | 5 (18%) | | |
| Sintomas associados n (%) | | | |
| Vômito | 4 (14%) | | |
| Anorexia | 5 (18%) | | |
| Dor abdominal | 12 (42%) | | |

n = número de pacientes, IQR=Intervalo Interquartil

A Tabela 4 apresenta a proporção de quesitos dos critérios de Roma IV, observados nas crianças com constipação funcional avaliadas. Todos os pacientes possuíam ao menos 2 dos quesitos necessários para o diagnóstico de constipação intestinal definidos por estes critérios (BENNINGA *et al.*, 2016; HYAMS *et al.*, 2016). Todos os pacientes também preenchiam os critérios para serem classificados como portadores de constipação intratável pela definição proposta pelas Sociedades Européia (ESPGHAN) e Norte Americana (NASPGHAN) de Gastropediatria, representada por

pacientes sem resposta ao tratamento padrão, após um período de três meses (KERUR *et al.* 2014; TABBERS *et al.*, 2014).

Tabela 4. Frequência dos quesitos dos Critérios de Roma IV para o diagnóstico de constipação funcional observados nas crianças submetidas à ENTP.

| Quesitos dos Critérios de Roma IV | N | % | IC 95% |
|--|----|------|-------------|
| ≤ 2 evacuações no vaso sanitário /semana | 18 | 64,2 | 45,8 - 79,3 |
| Incontinência fecal ≥1 /semana | 5 | 17,8 | 7,9 - 35,6 |
| Retenção fecal | 17 | 60,7 | 42,4 - 76,4 |
| Evacuações dolorosas ou difíceis | 20 | 71,4 | 52,9 - 84,7 |
| Grande massa fecal no reto | 17 | 60,7 | 42,4 - 76,4 |
| Fezes que obstruem o vaso sanitário | 17 | 60,7 | 42,4 - 76,4 |

n = número de pacientes, IC = Intervalo de confiança

Vinte e três (82,1%) crianças faziam uso regular de medicações laxativas no início do estudo. A distribuição da utilização destas medicações e as eventuais alterações de dosagens, introdução ou retirada destas medicações, durante os períodos do estudo, estão apresentadas na Tabela 5. Durante o estudo, 26 crianças (92,8%) fizeram uso regular de pelo menos um dos seguintes laxantes: picossulfato de sódio (n=13), polietilenoglicol 3350 (n=4), óleo mineral (n=1), bisacodil (n=6) e senosídeos (n=2).

Tabela 5. Distribuição do uso regular de medicações laxativas nas crianças submetidas à ENTP.

| Uso de medicações laxativas durante o estudo | n (%) | Momento da modificação |
|---|--------------|---|
| Manutenção da dose de laxantes | 15 (53,6%) | - |
| Retirada de todas as medicações laxativas | 3 (10,7%) | - 3 após o término ENTP |
| Diminuição da dose de laxantes | 4 (14,3%) | - 4 após o término ENTP |
| Introdução de laxantes | 3 (10,7%) | - 1 antes do início ENTP - 2 após o término ENTP |
| Aumento da dose de laxantes | 1(3,6%) | - 1 após o término ENTP |
| Sem uso de laxantes durante o estudo | 2 (7,1%) | - |

4.2 Análise dos efeitos da ENTP sobre a função intestinal e qualidade de vida

A análise dos efeitos da ENTP foi realizada utilizando dados pareados das 28 crianças que realizaram a intervenção pelo período de 4 semanas e dados pareados das 16 crianças que estenderam o período de intervenção até completarem 8 semanas. Os pacientes que tiveram introdução ou aumento de dose de medicações laxativas foram excluídos da análise a partir do momento da instituição da modificação terapêutica. Dois pacientes não participaram da entrevista de reavaliação após as 4 semanas do término de ENTP e, portanto, foram excluídos da análise dos resultados deste momento.

4.2.1 Análise da função intestinal

A Tabela 6 apresenta os valores da Escala de Bristol para consistência das fezes modificada para crianças (mBSFS-C), da frequência evacuatória e do *Bowel Function Score* (BF-S) avaliados nos diferentes momentos do estudo, antes do início da ENTP, 4 semanas após ENTP, 8 semanas após ENTP e após 4 semanas do término da ENTP. Observa-se melhora significativa dos indicadores para consistência das fezes, frequência evacuatória e do BF-S quando avaliados nos momentos pré-intervenção e após as 4 semanas de ENTP. A melhora significativa destes indicadores também é evidenciada quando se compara o período pré-ENTP com o último momento do estudo, 4 semanas após a retirada da ENTP. Por outro lado, não foram identificadas diferenças significativas para estes mesmos indicadores quando avaliados nos momentos após 4 e após 8 semanas de ENTP e nos momentos após 4 semanas de ENTP e após as 4 semanas sem intervenção.

Tabela 6. Comparações entre os valores dos indicadores de função intestinal, avaliados em diferentes momentos do estudo.

| | Pré ENTP x 4 semanas ENTP (n = 27) | P | 4 semanas ENTP x 8 semanas ENTP (n = 16) | P | Pré ENTP x Pós ENTP (n = 22) | p | 4 semanas ENTP x Pós ENTP (n = 23) | p |
|---|---|----------|---|-------|---------------------------------------|--------|---|-------|
| mBSFS-C ^a | 2 (2/2) x 3 (2/3) | 0,001 | 3 (2/3) x 3 (2/3) | 0,680 | 2 (2/2) x 3 (2/3) | 0,016 | 3 (2/3) x 3 (2/3) | 0,506 |
| Número de evacuações/semana ^a | 2 (2/3) x 6 (3,5/7) | 0,0002 | 7 (4/7) x 7 (4/7) | 1,000 | 2 (2/3) x 7 (3,25/7) | 0,0009 | 7 (3,5/7) x 7 (3/7) | 0,414 |
| BF-S ^a | 16 (14/17) x 18 (17/19,5) | < 0,0001 | 18 (17/20) x 19 (17/19,2) | 0,313 | 16 (14,25/17) x 18 (17/19) | 0,0001 | 18 (17/20) x 18 (17/19) | 0,893 |

^a valores expressos em mediana (1º quartil/ 3º quartil)

* p valor referente ao teste de Wilcoxon

n = número de pacientes incluídos na análise

4.2.2 Análise dos efeitos da ENTP sobre os sintomas associados à constipação

A Tabela 7 apresenta a evolução dos sintomas associados à constipação intestinal durante as etapas do estudo. Observa-se que os sintomas “esforço para evacuar” e “dor para evacuar” apresentaram redução significativa quando comparados em sua frequência nos momentos pré-ENTP e 4 semanas após ENTP e nos momentos pré-ENTP e após as 4 semanas sem a intervenção. Houve diminuição significativa na distribuição do sintoma “dor abdominal” entre o período pré-ENTP e 4 semanas após ENTP. Não houve diferenças estatisticamente significativas para a distribuição do sintoma “escape Fecal” durante os momentos de avaliação. Para os quatro sintomas avaliados, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas quando avaliadas a sua presença nos momentos 4 semanas pós-ENTP e 8 semanas pós-ENTP e também nos momentos 4 semanas pós-ENTP e 4 semanas após a retirada da intervenção.

Tabela 7. Comparações entre os sintomas associados à constipação intestinal, avaliados em diferentes momentos do estudo.

| | Pré ENTP x 4 semanas ENTP (n = 27) | p* | 4 semanas ENTP x 8 semanas ENTP (n = 16) | p* | Pré ENTP x Pós ENTP (n = 22) | p* | 4 semanas ENTP x Pós ENTP (n = 23) | p* |
|-----------------------------|---|--------|---|-------|---------------------------------------|--------|--|-------|
| Esforço para evacuar | 81,4% x 22,2% | <0,001 | 18,7 % x 12,5% | 1,000 | 77,3% x 4,5% | <0,001 | 21,7% x 4,3% | 0,125 |
| Dor para evacuar | 74,0% x 7,4% | <0,001 | 0 x 6,25% | 1,000 | 68,2% x 9,1% | <0,001 | 4,3% x 8,7% | 1,000 |
| Perdas fecais | 18,5% x 11,1% | 0,625 | 12,5% x 6,2% | 1,000 | 13,6% x 9,1% | 1,000 | 8,7% x 8,7% | 1,000 |
| Dor abdominal | 44,4% x 14,8% | 0,021 | 12,5% x 12,5% | 1,000 | 45,4% x 22,7% | 0,179 | 17,4% x 26,0% | 0,500 |

* p valor referente ao teste de McNemar

n = número de pacientes incluídos na análise

4.2.3 Análise dos efeitos da ENTP sobre a qualidade de vida

Não foram identificadas respostas perdidas para nenhum dos itens dos questionários dos questionários PEDsQL4.0 e AQLCAFI, demonstrando boa qualidade dos dados obtidos. A Tabela 8 apresenta os valores obtidos pela aplicação destes dois instrumentos, nos 4 momentos do estudo, incluindo os escores totais e de cada um de seus respectivos domínios. Observa-se que, em todos os domínios avaliados, para ambos os questionários, houve melhora significativa dos indicadores quando comparados os momentos pré-ENTP e 4 semanas após a retirada da intervenção. Na maioria das vezes, estas diferenças já puderam ser identificadas nas comparações entre os momentos pré-ENTP e 4 semanas pós-ENTP. Por outro lado, para a maioria dos domínios avaliados, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas quando comparados os momentos 4 semanas pós-ENTP e 8 semanas pós-ENTP e também entre os momento 4 semanas pós-ENTP e 4 semanas após a retirada da intervenção.

Tabela 8. Comparação entre os valores dos indicadores de qualidade de vida, avaliados em diferentes momentos do estudo.

| | Pré ENTTP x 4 semanas ENTTP (n = 27) | p* | 4 semanas ENTTP x 8 semanas ENTTP (n = 16) | p* | Pré ENTTP x Pós ENTTP (n = 22) | p* | 4 semanas ENTTP x Pós ENTTP (n = 23) | p* |
|--------------------------------|---|---------|---|--------|---|---------|--|---------|
| PedsQL 4.0 Físico | 87,5 (81,2/98,4) x 93,7 (87,5/100) ^a | 0,029* | 93,7 (81,2/100) x 96,8 (85,9/100) ^a | 0,635* | 87,5 (81,2/96,8) x 96,8 (93,7/100) ^a | <0,001* | 93,7 (84,3/100) x 96,8 (93,7/100) ^a | 0,059* |
| PedsQL 4.0 Psicossocial | 74,4±12,9 x 81,8±10,8 ^b | <0,001# | 85,8 (80/95) x 90 (83,3/93,3) ^a | 0,484* | 75,3±13,7 x 85,2±10,2 ^b | 0,003# | 83,3 (70/93,5) x 88,3 (77,7/92,5) ^a | 0,180* |
| PedsQL 4.0 Total | 78,3±12,0 x 85,0±7,6 ^b | <0,001# | 86,4 (83,9/90,2) x 89,2 (86,3/92,9) ^a | 0,278* | 79,3 (73/88,5) x 89,6 (79,3/94) ^a | 0,001* | 85,8(79,3/90,2) x 90,2(80,9/94,5) ^a | 0,085* |
| AQLCAFI Estilo de vida | 3,7 (3,4/4) x 4 (3,7/4) ^a | 0,021* | 3,9 (3,5/4) x 4 (3,8/4) ^a | 0,260* | 3,7 (3,3/4) x 4 (3,8/4) ^a | <0,001* | 4 (3,7/4) x 4 (3,8/4) ^a | 0,239* |
| AQLCAFI Comportamento | 3,2 (3,1/3,5) x 3,5 (3,3/3,9) ^a | <0,001* | 3,5 (3,2/3,8) x 3,7 (3,5 /4) ^a | 0,169* | 3,2 (3,1/3,5) x 3,7 (3,6 /4) ^a | <0,001* | 3,5 (3,3/3,8) x 3,7(3,5/4) ^a | 0,034* |
| AQLCAFI Depressão | 2,7 (2,5/3) x 2,8 (8,7/3) ^a | 0,394* | 3 (2,6/3,1) x 3,5 (2,9/3,6) ^a | 0,001 | 2,8 (2,6/3) x 3,4 (3,4/3,7) ^a | <0,001* | 2,8 (2,7/3,1) x 3,4 (3,4/3,7) ^a | <0,001* |
| AQLCAFI Constrangimento | 2,2 (2,2/3) x 3,3 (3/4) ^a | <0,001* | 3,3 (3/4) x 3,8 (3/4) ^a | 0,380* | 2,3 (2,2/2,9) x 3,6 (3/4) ^a | <0,001* | 3,3 (3/4) x 3,6 (3/4) ^a | 0,687* |
| AQLCAFI final | 12,2 (11,5/13,2) x 13,4 (13/14) ^a | <0,001* | 13,1 (12,7/14,1) x 14,6 (14/15,1) ^a | 0,001* | 12,4 ± 0,9 x 14,6 ± 0,7 ^b | <0,001# | 13,5 (13/14) x 14,9 (14,2/15,2) ^a | <0,001* |

^a valores expressos em mediana (1º quartil/ 3º quartil), ^b valores expressos em média ± desvio-padrão, * p valor referente ao teste de Wilcoxon, # p valor referente ao Teste T pareado, n = número de pacientes incluídos na análise.

4.3 Análise da Aplicabilidade da ENTP

Das 36 crianças que iniciaram a intervenção proposta no estudo, 28 concluíram todas as etapas propostas de ENTP e 8 abandonaram o tratamento durante as etapas de ENTP, caracterizando uma taxa de adesão de 77,8%. A Tabela 9 apresenta os resultados obtidos pela aplicação do questionário direcionado à avaliação da aplicabilidade da ENTP. A grande maior parte dos pais caracterizou o procedimento como uma experiência positiva, de realização simples, sem nenhuma dificuldade e que não causava dor ou desconforto às crianças. A principal dificuldade apontada por alguns dois pais esteve relacionada ao tempo para realizar a ENTP no dia-a-dia. Durante o estudo, em todos os momentos de observação, não foi relatado e nem identificado nenhum efeito adverso da intervenção.

Tabela 9. Distribuição dos resultados obtidos pela aplicação do questionário para avaliação da aplicabilidade da ENTP.

| Avaliação da aplicabilidade | N | % | IC (95%) |
|--|----------|----------|-----------------|
| Avaliação da experiência | | | |
| Ótima | 5 | 17,9 | 1,8 - 35,6 |
| Boa | 18 | 64,2 | 45,2 – 79,3 |
| Regular | 5 | 17,9 | 1,8 – 35,6 |
| Ruim | 0 | 0 | 0 – 1,2 |
| Péssima | 0 | 0 | 0 – 1,2 |
| Avalia o procedimento como difícil? | | | |
| Sim | 2 | 7,1 | 1,9 – 22,6 |
| Não | 26 | 92,9 | 77,3 – 98,2 |
| Maior dificuldade apontada | | | |
| Colocação dos eletrodos | 0 | 0 | 0 – 1,2 |
| Ligar e regular o aparelho | 2 | 7,1 | 1,9 – 22,6 |
| Aceitação do procedimento pela criança | 2 | 7,1 | 1,9 – 22,6 |
| Arrumar tempo para realiza-lo | 7 | 25 | 12,7 – 43,3 |
| Duração da sessão | 0 | 0 | 0 – 1,2 |
| Nenhuma | 17 | 60,8 | 42,4 – 76,4 |
| Houve dor durante o procedimento? | | | |
| Sim | 0 | 0 | 0 – 1,2 |
| Não | 28 | 100% | 87,9 – 100 |

n = número de pacientes incluídos na análise, IC = Intervalo de confiança.

5. Discussão

A constipação intestinal crônica é condição debilitante, bastante comum na faixa etária pediátrica, caracterizada por uma série de sinais e sintomas gastrointestinais, de gravidade variável, que podem afetar a vida da criança nos seus ciclos sociais e familiares (Andrews & Storr, 2011; Rajindrajith & Devanarayana, 2011). A fisiopatologia da CF é multifatorial e apresenta aspectos ainda não esclarecidos, incluindo fatores genéticos, bioquímicos, microbianos, comportamentais e psicossociais (Andrews & Storr, 2011; Bharucha et al., 2013; Koppen et al., 2016^{a,b}; Vriesman et al., 2020). Desta forma, a CF vem sendo considerada um verdadeiro problema de saúde pública, que exige abordagem terapêutica específica e de caráter multiprofissional (NASPGHAN, 2006; Sanchez & Bercik, 2011). Mesmo com a instituição de tratamentos adequados, até 50% das crianças podem apresentar resposta insatisfatória, com recorrência ou manutenção dos sintomas, caracterizando o aspecto de cronicidade da doença, que pode permanecer, mesmo durante a vida adulta (Xinias & Mavroudi, 2015; Vriesman et al., 2020).

Neste sentido, nossa amostra foi composta por escolares e adolescentes, com mediana de idade de 11 anos, em sua maioria filhos de pais na terceira década de vida, que viviam em domicílios pequenos e estavam sendo atendidos em centro de referência para o tratamento de CF, no sistema público de saúde do Brasil. Estes pacientes possuíam quadros clínicos crônicos, com mediana de duração de sintomas próxima de 8 anos, vinham realizando o tratamento padrão para a CF em nosso serviço, conforme recomendado pelas mais recentes diretrizes (NICE, 2010; Tabbers et al., 2014; Vriesman et al., 2020), e a grande maioria já utilizava regularmente ao menos um tipo de medicação laxativa. Mesmo com o tratamento, estes pacientes mantinham-se bastante sintomáticos. A maior parte destes apresentava esforço evacuatório, dor anal para evacuar, evacuações infrequentes, retenção fecal, histórico de fecalomas e eliminação de fezes volumosas, com consistência endurecida. Desta forma, todos os pacientes puderam ser caracterizados como portadores de constipação intestinal intratável, pois mantinham sintomas há mais de 3 meses, mesmo após instituição de tratamento padronizado para CF (Tabbers et al., 2014).

Nas últimas duas décadas, a experiência com o uso de neuroestimulação no tratamento de crianças com distúrbios gastrointestinais vem crescendo, sendo considerada uma opção promissora de tratamento para crianças com constipação funcional refratária ao tratamento convencional (Vriesman et al., 2020). As estratégias disponíveis de neuromodulação incluem técnicas que vão desde a estimulação sacral, através da implantação de dispositivos, até técnicas consideradas como minimamente invasivas, que incluem a neuroestimulação transcutânea sacral, a estimulação transcutânea abdominal interferencial e a ENTP. As estimulações elétricas transcutâneas sacral e do nervo tibial posterior (ENTP) são técnicas pouco invasivas de neuroestimulação, com potencial para serem efetivas no tratamento de crianças com CF e com incontinência fecal (Lu & di Lorenzo, 2016; Iacona et al., 2019).

Entretanto, os estudos sobre o uso da neuroestimulação na constipação funcional consistem, principalmente, em séries de casos e estudos de coorte, com poucos estudos prospectivos controlados (Iacona et al., 2019). A aplicabilidade desses achados não é clara e as evidências que apoiam o uso de neuroestimulação para neste cenário são ainda consideradas como limitadas (Chase et al., 2005; Collins et al., 2012; Iqbal et al., 2016; Ng et al., 2016; Sulkowski et al., 2015; van der Wilt et al., 2016; Iacona et al., 2019; Vriesman et al., 2020). Ng et al (2016), em uma revisão sistemática, avaliaram a eficácia e a segurança da estimulação transcutânea, quando empregada para melhorar a função intestinal e os sintomas relacionados à constipação em crianças. As conclusões dos autores são de que os resultados avaliados na revisão são incertos. Portanto, não é possível tirar conclusões firmes sobre a eficácia e segurança da eletroneuroestimulação transcutânea em crianças com constipação crônica. Estes autores recomendam que novos ensaios clínicos devam ser conduzidos para melhor elucidação dos potenciais efeitos benéficos desta terapia em crianças com constipação.

A ENTP possui um papel bem estabelecido no tratamento de crianças com disfunção urinária e de adultos com incontinência fecal (Collins et al., 2012; Lecompte et al., 2015; Lu & Di Lorenzo, 2016; van der Wilt et al., 2017). Existem evidências de que a ENTP possa estimular a segunda e a terceira raízes nervosas sacrais, que são os mesmos segmentos da medula que inervam a bexiga, o reto e o assoalho pélvico, modulando a motilidade intestinal e auxiliando no tratamento da constipação (Collins et al., 2012; Gaziev et al., 2013; Zhang et al., 2014; Iqbal et al., 2016; Kumar et al., 2017; Iacona et al.,

2019; Wu et al., 2019). Collins et al. (2012) evidenciaram melhora significativa nos sintomas de constipação e na qualidade de vida em um grupo de 18 adultos com constipação por trânsito lento tratados com ENTP. Wu et al. (2019) também evidenciaram melhora nos sintomas relacionados a constipação em uma amostra de 18 adultos com constipação funcional submetidas à ENTP. Zhang et al. (2014) evidenciaram melhora na frequência evacuatória, nos sintomas associados à constipação e em parâmetros manométricos, em uma amostra de 12 adultos submetidos à ENTP. Por outro lado, Iqbal et al. (2016) mostraram melhora limitada em um grupo de 15 adultos com constipação tratada com ENTP, com apenas um quarto respondendo ao tratamento e Kumar et al. (2017) não evidenciaram melhora significativa após ENTP nos sintomas e na avaliação de tempo de trânsito colônico, em uma amostra de 34 pacientes com constipação refratária a tratamento medicamentoso e biofeedback. Por outro lado, embora a ENTP possa ser considerada como um método promissor, não invasivo e seguro para ser utilizado no tratamento de CF na faixa etária pediátrica, há apenas um estudo publicado sobre os efeitos desta intervenção sobre a função intestinal de crianças, com número bastante limitado de pacientes, e focado principalmente na avaliação de incontinência fecal, em pacientes com malformações intestinais ou medulares, mas que apresentou resultados positivos (Lecompte et al., 2015).

Nossos resultados demonstraram melhora significativa dos indicadores de função intestinal após o período de 4 semanas de ENTP. Esta melhora significativa foi evidenciada, também, quando se comparou o período pré-ENTP com o último momento do estudo, 4 semanas após a retirada da ENTP, demonstrando que os efeitos da intervenção sobre a função intestinal podem se manter, mesmo após a sua retirada. Por outro lado, a ausência de diferenças significativas para estes indicadores, quando avaliados nos momentos após 4 e após 8 semanas de ENTP e nos momentos após 4 semanas de ENTP e após as 4 semanas sem intervenção, demonstram que o efeito da ENTP parece não ser cumulativo, sem aumento significativo dos indicadores quando avaliados em maiores períodos de intervenção.

A função intestinal foi avaliada pela frequência evacuatória semanal, pela consistência das fezes pela mBSFS-C e pelos valores do BF-S. A consistência das fezes possui maior relação com o tempo de trânsito intestinal do que a frequência evacuatória (Russo et al., 2012) e pode ser determinada de maneira simples e objetiva através da aplicação de escalas gráficas, como a mBSFS-C (Anexo 2).

Esta escala foi adaptada para ser aplicada diretamente ao público da faixa etária pediátrica (Chumpitazi et al., 2010; Lane et al., 2011; Jozala et al. 2019), como realizado em nosso estudo. A maior parte dos pacientes apresentava, na avaliação pré-intervenção, fezes do tipo 2, consideradas volumosas e ressecadas, e passou a apresentar, nos períodos após a intervenção, fezes do tipo 3, de consistência macia e suave. O BF-S é um questionário, elaborado por Rintala & Lindahl (1995), para avaliação dos resultados funcionais intestinais de condições anorretais benignas (Jarvi et al., 2010). Esse instrumento, composto por 7 itens (Apêndice 3), examina questões relacionadas a urgência, sensibilidade anorretal, frequência evacuatória, perdas fecais e impacto social relacionado às evacuações (Jarvi et al., 2010; Fernández Ibieta et al., 2014). O valor máximo deste escore é de 20 pontos. Indivíduos considerados saudáveis possuem escore médio de $19,1 \pm 1,3$ pontos (Rintala & Lindahl, 1997; Jarvi et al., 2010). A maior parte dos pacientes passou de valores próximos à 16, no período pré-intervenção, para valores próximos a 18 e 19 nos períodos após a intervenção.

Houve melhora significativa para os sintomas “esforço evacuatório” e “dor para evacuar”, identificados nas comparações entre os momentos pré-ENTP e após 4 semanas de ENTP e entre os momentos pré-ENTP e após as 4 semanas sem a intervenção, indicando novamente o potencial para manutenção dos benefícios da ENTP, mesmo após a retirada da intervenção. Esta melhora não é evidenciada nas análises comparativas entre os momentos após 4 e após 8 semanas de ENTP e entre os momentos após 4 semanas de ENTP e após as 4 semanas sem intervenção, reforçando a hipótese de que o efeito da ENTP não é cumulativo de acordo com o tempo de intervenção. Não houve melhora estatisticamente significativa detectável para os sintomas “perdas fecais” e “dor abdominal”. Isto pode ser explicado pelo número limitado de pacientes que apresentavam perdas fecais antes do início da intervenção, possivelmente por se tratarem de crianças que já estavam em tratamento para CF, tendo sido previamente submetidas à desimpactação fecal e em uso regular de medicações laxativas. Além disso, as dores abdominais representam um sintoma menos específico, que pode ser influenciado por outros fatores, além dos relacionados ao hábito intestinal.

Um longo período de duração de sintomas e a baixa resposta às estratégias terapêuticas convencionais resultam em impacto significativo na qualidade de vida da criança (Tabbers et al., 2014).

Em nosso estudo, observamos que os efeitos positivos da ENTP foram acompanhados de melhora significativa na qualidade de vida global, avaliada pelo Questionário PedsQL 4.0, tanto na avaliação total, como na estratificação pelos domínios físico e psicossocial. Isto ocorreu nos mesmos momentos de comparação em que foram identificadas melhoras significativas dos indicadores de função intestinal e de sintomas, ou seja, nas comparações entre os momentos pré-ENTP e após 4 semanas de ENTP e entre o momento pré-ENTP e o último momento do estudo, 4 semanas após a retirada da ENTP, demonstrando que os efeitos da intervenção sobre a qualidade de vida podem se manter, mesmo após a retirada da intervenção. Por outro lado, mais uma vez, houve ausência de diferenças significativas quando foram comparados os momentos após 4 e após 8 semanas de ENTP e os momentos após 4 semanas de ENTP e após as 4 semanas sem intervenção, sugerindo que o efeito da ENTP, também sobre a qualidade de vida, parece não ser cumulativo, sem aumento significativo quando avaliado em períodos mais longos de intervenção.

A avaliação da qualidade de vida é assunto cada vez mais discutido na literatura, com aplicabilidade em diferentes situações da prática clínica e em estudos científicos. Ela permite mensurar as percepções de saúde, bem como o impacto das doenças, nos aspectos físico, psicológico e social. Esta avaliação é habitualmente realizada por meio de questionários. O PedsQL 4.0 é um instrumento para avaliação genérica da qualidade de vida, que avalia vários domínios, podendo ser utilizado em crianças e adolescentes saudáveis ou com diferentes doenças, crônicas ou agudas. Trata-se de um instrumento prático e breve, que pode ser respondido tanto pelas crianças, quanto pelos responsáveis (Varni et al., 2003; Klatchoian, 2007; Klatchoian et al., 2008). Em nosso estudo, optamos por aplicá-lo aos responsáveis, uma vez que as crianças já iriam preencher outros questionários durante as entrevistas semiestruturadas.

O Questionário AQLCAFI é um questionário recentemente criado para avaliação específica da qualidade de vida relacionada à continência fecal, em pacientes com anomalias anorretais e doença de Hirschsprung (Mathias et al., 2016; Tannuri et al., 2017). Este questionário foi validado para ser utilizadas em crianças brasileiras, com idade entre 7 e 19 anos. Como os sintomas associados à constipação funcional são semelhantes aos apresentados por este grupo de pacientes, inclusive com a

frequente possibilidade de perdas fecais por transbordamento, nós optamos por utilizar este instrumento na avaliação da qualidade de vida em nossa população de crianças com constipação intestinal intratável, uma vez que este é o único instrumento validado e de uso disponível no Brasil, para avaliação da qualidade de vida associada a este tipo de quadro clínico. Na avaliação por este instrumento, observamos melhora significativa dos indicadores de AQLCAFI final em todos os cenários de comparação, demonstrando efeito positivo da ENTP sobre a da qualidade de vida especificamente relacionada ao hábito intestinal. Na estratificação por domínios, identificou-se melhora significativa nos domínios “estilo de vida”, “comportamento” e “constrangimento”, de forma semelhante ao que ocorreu para os indicadores de função intestinal, sintomas e qualidade de vida global pelo PedsQL4.0, ou seja, identificados nas comparações entre os momentos pré-ENTP e 4 semanas pós-ENTP e entre os momentos pré-ENTP e 4 semanas após a retirada da ENTP e não identificada nas comparações entre os momentos após 4 e após 8 semanas de ENTP e após 4 semanas de ENTP e 4 semanas após a retirada da NETP, demonstrando que os efeitos da intervenção sobre a qualidade de vida relacionada à função intestinal são também duradouros, mas não cumulativos, de acordo com o tempo de ENTP. Para o domínio “depressão”, observou-se que o efeito positivo da ENTP demorou mais tempo para ser identificado, o que ocorreu apenas a partir da comparação entre os momentos 4 e 8 semanas pós-ENTP e manteve-se nas comparações entre os momentos pré-ENTP e após 4 semanas da retirada e entre os momentos 4 semanas pós-ENTP e 4 semanas após a retirada da intervenção, evidenciando que este domínio é composto por questões que demoram mais tempo para refletir a melhora na qualidade de vida, proporcionada pela melhora dos sintomas intestinais.

Além disso, em nosso estudo, a ENTP mostrou-se uma terapia facilmente aplicável, para uso diário em regime domiciliar, após treinamento adequado dos cuidadores, que aprenderam, sem maiores dificuldades, a colocar os eletrodos e a ligar o aparelho para as sessões de eletroestimulação. Isto se refletiu na elevada taxa de adesão dos pacientes ao estudo, próxima de 80%, valor comumente considerado como adequado para adesão a tratamentos farmacológicos (Baumgartner et al., 2018). A principal dificuldade apontada pelos responsáveis para a realização do procedimento, não estava relacionada à técnica para realização da ENTP, nem à aceitação do procedimento pela criança, mas sim à disponibilidade de tempo para realizar as sessões diárias. A grande maioria dos responsáveis

caracterizou a experiência como boa ou ótima e não ocorreram efeitos adversos relacionados à ENTP, durante todas as etapas do estudo.

A principal limitação deste estudo está relacionada à falta de um grupo controle e de randomização. Estas limitações metodológicas justificam-se pelas dificuldades para implantação de um grupo controle-simulado em crianças que realizariam um procedimento diário, domiciliar, supervisionado pelo seu cuidador. Um desenho metodológico distinto, com sessões diárias, randomizadas em grupos intervenção e controle-simulado, supervisionadas por um membro do grupo de pesquisa, exigiriam descolamentos diários do paciente até o hospital, esbarrando em limitações financeiras e até mesmo éticas. Além disso, em nosso estudo, cada paciente pode ser considerado como um “controle” de si mesmo, uma vez que estes foram avaliados em diferentes momentos, caracterizando uma amostra pareada. Para minimizar o potencial viés causado pela aplicação da ENTP pelos cuidadores, foram programadas sessões para treinamento supervisionado e a fisioterapeuta responsável esteve sempre à disposição, por meio de contato telefônico, para esclarecer eventuais dúvidas e agendar uma avaliação adicional, conforme necessário. Outra limitação está relacionada ao cenário clínico vivenciado pelos pacientes durante o estudo, com a manutenção e possíveis modificações na terapia medicamentosa laxativa. Para minimizar este potencial viés, nós monitoramos todas as alterações propostas pela equipe médica e excluímos os pacientes que eventualmente tiveram aumento na dose ou introdução de novas medicações laxativas, a partir do momento em que houve a alteração do plano terapêutico. Por outro lado, este é o primeiro estudo a analisar os efeitos e a aplicabilidade da ENTP em crianças com CF. Os pacientes foram rigorosamente acompanhados e reavaliados em ao menos 3 momentos de avaliação. Além disso, pacientes foram avaliados por diferentes instrumentos, permitindo avaliações sustentadas sobre a função intestinal, incluindo a consistências das fezes, sobre os sintomas relacionados à CF e também à qualidade de vida global e relacionada aos sintomas intestinais. Outra característica particular é que o estudo incluiu crianças com constipação funcional grave, considerada como intratável, bastante sintomáticas, com pouca resposta ao tratamento padrão para CF e que apresentavam sintomas há vários anos.

Por tudo isso, concluímos que a ENTP mostrou-se como um método aplicável e útil, que promoveu resultados positivos, por meio de melhora significativa da função evacuatória, dos sintomas intestinais e da qualidade de vida relacionada à saúde, quando aplicada como modalidade de tratamento adjuvante em uma amostra de crianças com CIC intratável. Estes efeitos positivos são relativamente precoces, detectados a partir de 4 semanas de intervenção, e duradouros, mantendo-se mesmo 4 semanas após a retirada da intervenção. Este é, portanto, um método bastante promissor e que pode ser utilizado como mais uma das modalidades disponíveis para o tratamento da constipação funcional em crianças.

6. Referências

- Andrews CN, Storr M. The pathophysiology of chronic constipation. *Can J Gastroenterol*. 2011; 25 Suppl B:16B-21B.
- Arroyo Fernández R, Avendaño Coy J, Ando Lafuente S, Martín Correa M^aT, Ferri Morales A. Posterior tibial nerve stimulation in the treatment of fecal incontinence: a systematic review. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018 Sep;110(9):577-588.
- Baumgartner PC, Haynes RB, Hersberger KE, Arnet I. A Systematic Review of Medication Adherence Thresholds Dependent of Clinical Outcomes. *Front Pharmacol*. 2018 Nov 20;9:1290.
- Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology* 2016;150(6):1443–1455.
- Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR 3rd. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology*. 2013; 144(1):218-38.
- Bongers MEJ, van Wijk MP, Reitsma JB, Benninga MA. Long-term prognosis for childhood constipation: clinical outcomes in adulthood. *Pediatrics* 2010;126(1): e156-62.
- Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, Hróbjartsson A, Mann H, Dickersin K, Berlin J, Doré C, Parulekar W, Summerskill W, Groves T, Schulz K, Sox H, Rockhold FW, Rennie D, Moher D. SPIRIT 2013 Statement: Defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med*. 2013;158(3):200-207.
- Chase J, Robertson VJ, Southwell B, et al. Pilot study using transcutaneous electrical stimulation (interferential current) to treat chronic treatment-resistant constipation and soiling in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20:1054–1061.
- Chumpitazi BP, Lane MM, Czyzewski DI, Weidler EM, Swank PR, Shulman RJ. Creation and initial evaluation of a stool form scale for children. *J Pediatr*. 2010;157: 594-597.
- Collins B, Norton C, Maeda Y. Percutaneous tibial nerve stimulation for slow transit constipation: a pilot study. *Colorectal Dis*. 2012 Apr;14(4):e165-170.
- De Wall LL, Heesakkers JP. Effectiveness of percutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of overactive bladder syndrome. *Send to Res Rep Urol*. 2017 Aug 14; 9:145-157
- Edenfield AL, Amundsen CL, Wu JM, Levin PJ, Siddiqui NY. Posterior tibial nerve stimulation for the treatment of fecal incontinence: a systematic evidence review. *Obstet Gynecol Surv*. 2015 May;70(5):329-341 Fernández Ibieta et al., 2014.
- Gaziev G, Topazio L, Iacovelli V, et al. Percutaneous Tibial Nerve Stimulation (PTNS) efficacy in the treatment of lower urinary tract dysfunctions: a systematic review. *BMC Urol*. 2013 Nov 25;13:61.
- George AT, Maitra RK, Maxwell-Armstrong C. Posterior tibial nerve stimulation for fecal incontinence: Where are we? *World J Gastroenterol* 2013; 19(48): 9139-9145.
- Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology* 2016;150(6):1456–1468.
- Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Taminiu J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2006; 130:1519-1526.
- Iacona R, Ramage L, Malakounides G. Current State of Neuromodulation for Constipation and Fecal Incontinence in Children: A Systematic Review. *Eur J Pediatr Surg*. 2019 Jan 16. [Epub ahead of print].

- Iqbal F, Collins B, Thomas GP, et al. Bilateral transcutaneous tibial nerve stimulation for chronic constipation. *Colorectal Dis.* 2016 Feb;18(2):173-178.
- Jarvi K, Laitakari EM, Koivusalo A, Rintala RJ, Pakarinen MP. Bowel function and gastrointestinal quality of life among adults operated for Hirschsprung disease during childhood: a population-based study. *Ann Surg.* 2010; 252(6):977-981.
- Jozala DR, Oliveira ISF, Ortolan EVP, et al. Brazilian Portuguese translation, cross-cultural adaptation and reproducibility assessment of the modified Bristol Stool Form Scale for children. *J Pediatr (Rio J).* 2019 May - Jun;95(3):321-327.
- Kerur B.; Kantekure K.; Bonilla S.; Orkin B.; Flores A. F. Management of chronic intractable constipation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, v. 59, n. 6, p.754-7, 2014.
- Klatchoian DA, Len CA, Terreri MT, et al. Quality of life of children and adolescents from São Paulo: reliability and validity of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 Generic Core Scales (Article in Portuguese). *J Pediatr (Rio J)* 2008;84:308–15.
- Klatchoian, DA. Confiabilidade da versão brasileira do questionário genérico de qualidade de vida Pediatric Quality of Life Inventory versão 4.0 (PedsQL 4.0). 2007. 76 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, 2007.
- Koppen IJ, Vriesman MH, Saps M, Rajindrajith S, Shi X, van Etten-Jamaludin FS, et al. Prevalence of functional defecation disorders in children: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr.*2018;198:121–130.
- Koppen IJN, Di Lorenzo C, Saps M, et al. Childhood constipation: finally something is moving! *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;10((1)):141–55.
- Koppen IJN, Lammers LA, Benninga MA, Tabbers MM. Management of Functional Constipation in Children: Therapy in Practice. *Paediatr Drugs* 2015;17(5):349–360.
- Koppen IJN, Nurko S, Saps M, Di Lorenzo C, Benninga MA. The pediatric Rome IV criteria: what's new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11(3):193–201.
- Koppen IJN, von Gontard A, Chase J, et al. Management of functional nonretentive fecal incontinence in children: recommendations from the International Children's Continence Society. *J Pediatr Urol* 2016;12:56–64.
- Kumar L, Liwanag J, Athanasakos E, Raeburn A, Zarate-Lopez N, Emmanuel AV. Effectiveness of percutaneous tibial nerve stimulation in managing refractory constipation. *Colorectal Dis.* 2017 Jan;19(1):45-49.
- Lane MM, Czyzewski DI, Chumpitazi BP, Shulman RJ. Reliability and validity of a modified Bristol Stool Form Scale for children. *J Pediatr.* 2011;159:437-441.
- Lecompte JF, Hery G, Guys JM, Louis-Borrione C. Evaluation of transcutaneous electrical posterior tibial nerve stimulation for the treatment of fecal and urinary leaks in children: preliminary results. *J Pediatr Surg.* 2015 Apr; 50(4):630-633.
- Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997;32(9):920–4.
- Liem O, Harman J, Benninga M, Kelleher K, Mousa H, Di Lorenzo C. Health utilization and cost impact of childhood constipation in the United States. *J Pediatr* 2009;154(2):258–262.
- Lu PL, Di Lorenzo C. Neurostimulation of the gastrointestinal tract in children: is it time to shock the gut? *Curr Opin Pediatr.* 2016 Oct;28(5):631-637.

- Mathias AL, Tannuri AC, Ferreira MA, Santos MM, Tannuri U. Validation of questionnaires to assess quality of life related to fecal incontinence in children with anorectal malformations and Hirschsprung's disease. *Rev Paul Pediatr*. 2016 Jan-Mar;34(1):99-105.
- 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.
- Ng RT, Lee WS, Ang HL, Teo KM, Yik YI, Lai NM. Transcutaneous electrical stimulation (TES) for treatment of constipation in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010873. DOI: 10.1002/14651858.CD010873.pub4.
- NICE 2010. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Constipation in children and young people: diagnosis and management of idiopathic childhood constipation in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline 99. May 2010: <http://guidance.nice.org.uk/cg99>.
- Queralto M, Portier G, Cabarrot PH, et al. Preliminary results of peripheral transcutaneous neuromodulation in the treatment of idiopathic fecal incontinence. *Int J Colorectal Dis*. 2006 Oct;21(7):670-672 Rajindrajith & Devanarayana, 2011.
- Ramírez-García I, Blanco-Ratto L, Kauffmann S, Carralero-Martínez A, Sánchez E. Efficacy of transcutaneous stimulation of the posterior tibial nerve compared to percutaneous stimulation in idiopathic overactive bladder syndrome: Randomized control trial. *Neurourol Urodyn*. 2019 Jan;38(1):261-268.
- Rego RMP, Machado NC, Carvalho MA, Graffunder JS, Ortolan EVP, Lourenção PLTA. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in children and adolescents with functional constipation: A protocol for an interventional study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov;98(45):e17755.
- Russo M, Martinelli M, Sciorio E, Botta C, Miele E, Vallone G, Staiano A. Stool consistency, but not frequency, correlates with total gastrointestinal transit time in children. *J Pediatr* 2012;162(6):1188-1192.
- Rintala RJ, Lindahl H. Is normal bowel function possible after repair of intermediate and high anorectal malformations? *J Pediatr Surg* 1995;30:491–4.
- Sanchez MI, Bercik P. Epidemiology and burden of chronic constipation. *Can J Gastroenterol*. 201; 25 Suppl B:11B-15B.
- Shafik A, Ahmed I, El-Sibai O, Mostafa RM. Percutaneous peripheral neuromodulation in the treatment of fecal incontinence. *Eur Surg Res*. 2003 Mar-Apr;35(2):103-7.
- Simillis C1, Lal N, Qiu S, et al. Sacral nerve stimulation versus percutaneous tibial nerve stimulation for faecal incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2018 May;33(5):645-648.
- Siminas S, Losty PD. Current Surgical Management of Pediatric Idiopathic Constipation: A Systematic Review of Published Studies. *Ann Surg* 2015;262(2):925–933.
- Sluka KA, Walsh D. Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. *Journal of Pain* 2003;4(3):109–121.
- Sulkowski JP, Nacion KM, Deans KJ, et al. Sacral nerve stimulation: a promising therapy for fecal and urinary incontinence and constipation in children. *J Pediatr Surg* 2015;50(10):1644–7.
- Tabbers MM, Boluyt N, Berger MY, Benninga MA. Clinical practice: diagnosis and treatment of functional constipation. *Eur J Pediatr* 2011;170(8):955–963.

Tabbers MM, Di Lorenzo C, Berger MY, et al. 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.

Tannuri AC, Ferreira MA, Mathias AL, Tannuri U. Long-term results of the Duhamel technique are superior to those of the transanal pullthrough: A study of fecal continence and quality of life. *J Pediatr Surg*. 2017 Mar; 52(3):449-453.

Van der Wilt AA, Giuliani G, Kubis C, van Wunnik BPW, Ferreira I, Breukink SO, Lehur PA, La Torre F, Baeten CGMI. Randomized clinical trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus sham electrical stimulation in patients with faecal incontinence. *Br J Surg*. 2017 Aug;104(9):1167-1176.

Van der Wilt AA, van Wunnik BPW, Sturkenboom R, et al. Sacral neuromodulation in children and adolescents with chronic constipation refractory to conservative treatment. *Int J Colorectal Dis* 2016;31(8):1459–66.

Van Mill MJ, Koppen IJN, Benninga MA. Controversies in the Management of Functional Constipation in Children. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019 Apr 25;21(6):23.

Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, et al. The PedsQL4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability and validity. *Ambul Pediatr* 2003;3:329–341.

Vitton V, Damon H, Roman S, Mion F. Transcutaneous electrical posterior tibial nerve stimulation for faecal incontinence: effects on symptoms and quality of life. *Int J Colorectal Dis*. 2010 Aug;25(8):1017-20.

Voskuijl WP, van Ginkel R, Benninga MA, Hart GA, Taminiou JA, Boeckxstaens GE. New insight into rectal function in pediatric defecation disorders: disturbed rectal compliance is an essential mechanism in pediatric constipation. *J Pediatr* 2006; 148:62-67.

Vriesman MH, Koppen IJN, Camilleri M, Di Lorenzo C, Benninga MA. Management of functional constipation in children and adults. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan;17(1):21-39.

Vriesman MH, Rajindrajith S, Koppen IJN, et al. Quality of Life in Children with Functional Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr* 2019;1-10. [Epub ahead of print].

Walia R, Mahajan L, Steffen R. Recent advances in chronic constipation. *Current Opinion in Pediatrics* 2009;21(5): 661–666.

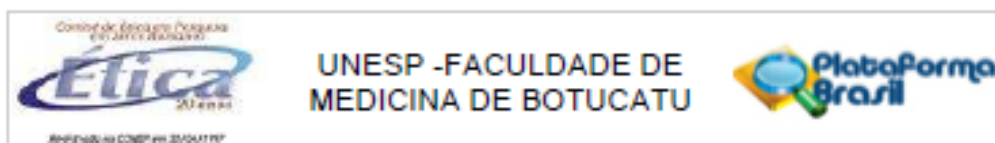
Wu GJ, Xu F, Sun XM, Chen JDZ. Transcutaneous Neuromodulation at ST36 (Zusanli) is More Effective than Transcutaneous Tibial Nerve Stimulation in Treating Constipation. *J Clin Gastroenterol*. 2019 Feb 1.

Xinias I, Mavroudi A. Constipation in Childhood. An update on evaluation and management. *Hippokratia*. 2015 Jan-Mar;19(1):11-9.

Zhang N, Huang Z, Xu F, Xu Y, Chen J, Yin J, Lin L, Chen JD. Transcutaneous Neuromodulation at Posterior Tibial Nerve and ST36 for Chronic Constipation. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014:560802.

7. Anexos

Anexo 1



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da aplicabilidade e dos resultados clínicos da Estimulação Elétrica Transcutânea do Nervo Tibial Posterior no tratamento de crianças com constipação Intestinal Intratável

Pesquisador: REBECA MAYARA PADILHA REGO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 80013017.0.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

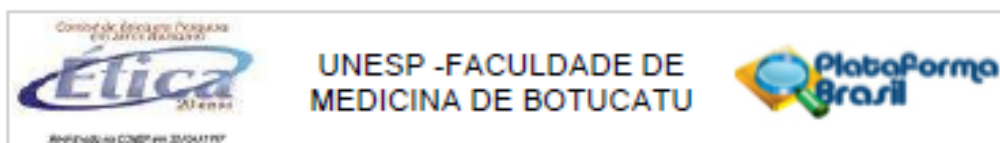
Número do Parecer: 2.420.698

Apresentação do Projeto:

A constipação Intestinal crônica (CIC) é considerada afecção extremamente comum na faixa etária pediátrica, sendo responsável por aproximadamente 3% de todas as consultas médicas em pediatria. A grande maioria das crianças com CIC funcional responde ao tratamento padrão. Entretanto, uma parte dos pacientes pode apresentar resposta insatisfatória, com pouca melhora dos sintomas. Essas crianças são classificadas como portadoras de CIC Intratável ou refratária. Nestes casos, tratamentos alternativos podem ser empregados. A Estimulação Elétrica Transcutânea do Nervo Tibial Posterior (PTNS) vem sendo descrita como uma terapia capaz de modular as funções urinárias e evacuatorias, por meio da estimulação dos nervos sacrais. É considerada uma técnica minimamente invasiva, bem tolerada e acessível e que vem sendo cada vez mais utilizada no tratamento de disfunções urinárias na infância. Esta técnica apresenta potencial efeito para a melhora da constipação Intestinal. Por tudo isso, nós decidimos avaliar a aplicabilidade e os resultados clínicos da PTNS no tratamento de crianças com constipação Intestinal Intratável.

O presente projeto propõe a realização de um estudo clínico de intervenção, longitudinal, de coorte, prospectivo, não controlado, cuja coleta de dados ocorrerá no período de 12 meses. A amostra será composta de aproximadamente 30 crianças, com faixa etária entre 7 a 16 anos, que

| | |
|---|---------------------------------|
| Endereço: Chácara Butignoli, s/n | CEP: 18.618-070 |
| Bairro: Rubião Junior | |
| UF: SP | Município: BOTUCATU |
| Telefone: (14)3880-1609 | E-mail: cep@fmb.unesp.br |



Continuação do Parecer: 2.420.696

serão submetidas em ambiente domiciliar à estimulação elétrica nervosa transcutânea do nervo tibial posterior em um período de oito semanas, sendo avaliadas antes e após a intervenção. Os resultados esperados são a melhora das variáveis clínicas relacionadas à constipação intestinal crônica, relacionadas ao hábito intestinal, incontinência fecal e qualidade de vida.

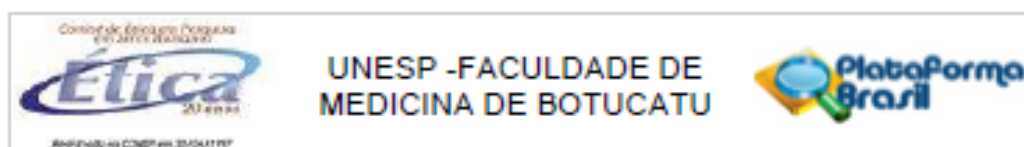
Avaliar a aplicabilidade e os resultados clínicos da PTNS no tratamento de crianças com constipação Intestinal Intratável.

Serão incluídos pacientes com idade entre 7 a 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de CIC, estabelecido a partir dos Critérios de Roma IV 8,9, e que sejam classificadas como portadoras de constipação intestinal intratável, de acordo com a definição das Sociedades Europeia (ESPGHAN) e Norte Americana (NASPGHAN) de Gastropediatria, representada por pacientes sem resposta ao tratamento padrão, após um período de três meses.

A intervenção programada é a terapia baseada na utilização da corrente de eletroestimulação transcutânea do nervo tibial posterior (PTNS). Esta intervenção será supervisionada por uma fisioterapeuta, membro da equipe de pesquisa, com experiência neste tipo de terapia. Um eletrodo de silicone de 3cm x 5cm (positivo) será aplicado aproximadamente 3-4 cm acima do maléolo medial da tíbia e um segundo eletrodo (negativo) logo abaixo do maléolo medial da mesma perna. Cada sessão de aplicação deverá ter duração de 30 minutos, realizadas nos dois membros inferiores simultaneamente, por meio de um gerador de correntes De Tens/Fes 2 Canais (Neurodyn Portátil Ibramed ®), com frequência de 30 Hz, largura de pulso de 200 µs e intensidade ajustada de acordo com o limiar sensitivo máximo do paciente. Primeiramente, os pais ou responsáveis serão treinados sobre como realizar a PTNS. As sessões de treinamento e aplicação supervisionada serão realizadas até que os pais sintam-se seguros para realizar o procedimento sem supervisão. A partir daí, a PTNS será realizada diariamente, em caráter domiciliar, com as mesmas características descritas, por um período de 8 semanas consecutivas. Durante o período de intervenção, os pacientes deverão comparecer a cada 15 dias para uma sessão supervisionada de PTNS, quando será avaliada a técnica empregada nas sessões domiciliares e eventuais dúvidas serão esclarecidas. Neste período, os pacientes deverão, também, manter todas as recomendações terapêuticas (medicamentosas, dietéticas e comportamentais) que já vinham sendo prescritas pela equipe multidisciplinar do ambulatório de distúrbios evacuatórios do HC-FMB-UNESP. Eventuais mudanças necessárias no tratamento, durante o período de estudo, não serão, de maneira alguma,

| | |
|---------------------------------|--------------------------|
| Endereço: Chácara Bulgnoli, s/n | CEP: 18.618-070 |
| Bairro: Rubião Junior | |
| UF: SP | Município: BOTUCATU |
| Telefone: (14)3880-1809 | E-mail: cep@fmb.unesp.br |

Página 02 de 05



Continuação do Parecer: 2.420.898

evitadas ou postergadas por conta do estudo. Os pacientes serão, apenas, orientados a comunicar a equipe de pesquisa sobre qualquer mudança no plano terapêutico proposta pela equipe assistencial, durante o período de intervenção. O período de intervenção será de 8 semanas consecutivas, a partir do momento de término das sessões supervisionadas e início das sessões domiciliares diárias de PTNS. A continuação da terapia com PTNS, após este período de intervenção, ficará na dependência da preferência dos pacientes, pais e/ou responsáveis, após discussão conjunta com a equipe médica responsável. Se houver a opção pela continuidade do tratamento, será realizada uma avaliação dos resultados obtidos após um período de 6 meses. Os momentos de avaliação programados são: - Momento 0 (M0): momento antes do início da intervenção (imediatamente antes da primeira sessão supervisionada de PTNS); - Momento 1 (M1): após as 8 semanas de intervenção; - Momento 2 (M2): 8 semanas após o término da intervenção, nos pacientes que optarem por encerrar o tratamento após o período de intervenção ("washout"); - Momento 3 (M3): 6 meses após o início da intervenção, nos pacientes que optarem por manter o tratamento após o período de intervenção.

2.6 Avaliações. Em todos os momentos de avaliação, os pacientes e/ou seus responsáveis irão participar de uma entrevista semi-estruturada quando serão investigados aspectos relacionados ao status funcional do hábito intestinal e qualidade de vida. Essas entrevistas serão conduzidas por uma mesma equipe e terão duração aproximada de 40 minutos. Serão aplicados os seguintes instrumentos de avaliação: - Questionário dirigido para avaliação do estado clínico atual; Escore de Templeton & Ditesheim (1985) para avaliação da incontinência fecal; - Escala de Bristol modificada para crianças (mBSFS-C) para análise da consistência das fezes; Bowel Function Score (BF-S) ; Índice de continência fecal; Questionários PEDs QL 4.0 e QQVCFCA para avaliação de qualidade de vida. Questionário dirigido para avaliação da aplicabilidade das sessões domiciliares diárias de PTNS.

Objetivo da Pesquisa:

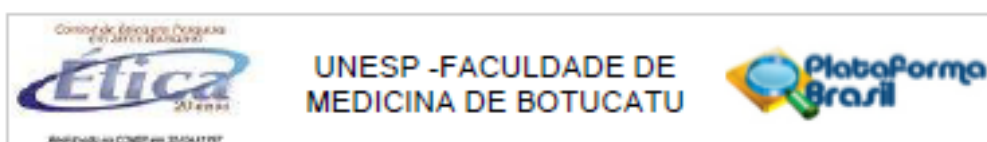
Avaliar a aplicabilidade e os resultados clínicos da PTNS no tratamento de crianças com constipação intestinal intratável.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos relacionados a possibilidade de desconforto local durante a aplicação da eletroestimulação transcutânea e à confidencialidade da identidade dos pacientes, sendo proposta a garantia do sigilo a identidade em eventuais publicações e apresentações científicas. Benefícios: A possibilidade de melhorar os sintomas de constipação intestinal, como por exemplo, o aumento do número de evacuações e a diminuição da dor e do esforço para evacuar.

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-070
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1609 E-mail: cep@fmb.unesp.br

Página 03 de 05



Continuação do Parecer 2.420.696

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto apresenta boa justificativa teórica para sua realização. Os objetivos são claros e a metodologia está bem detalhada.

É um estudo de intervenção, porém a terapêutica proposta já é utilizada como opção para casos selecionados, carecendo, segundo os autores, de mais estudos que mostrem sua aplicabilidade e resolutividade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos e declarações foram anexados, incluindo Termos de Assentimento e TCLEs direcionados aos pais e aos filhos de 12 anos.

Os termos são claros, de fácil compreensão e elucidativos.

Recomendações:

Recomendo que os autores esclareçam como será a logística de "empréstimo" dos equipamentos para eletroestimulação domiciliar, principalmente nos casos onde o tratamento for mantido após a descontinuação da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, sou de parecer favorável à aprovação do projeto, sem necessidade de envio à CONEP. Em relação à recomendação por mim feita, não acredito que isso tenha implicação ética limitante para a realização da pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

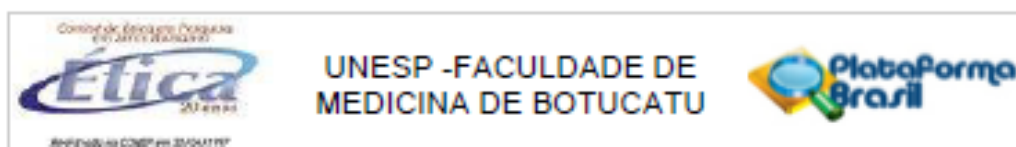
Conforme deliberação do Colegiado em reunião ordinária do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 04 dezembro de 2017, o projeto encontra-se APROVADO, sem necessidade de envio à CONEP.

O Comitê de Ética em Pesquisa, no entanto, informa que ao final da execução da pesquisa, seja enviado o "Relatório Final de Atividades", na forma de "Notificação", via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-070
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1809 E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.420.698

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|--|------------------------|--------------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PE_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_992129.pdf | 10/11/2017 12:52:12 | | Aceito |
| Outros | anuencia_instituic_rebeca.pdf | 10/11/2017 12:51:57 | Pedro Luiz Toledo de Amada Lourenção | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | T_assentimento.docx | 10/11/2017 12:51:11 | Pedro Luiz Toledo de Amada Lourenção | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_pais_maiores_12.docx | 10/11/2017 12:51:03 | Pedro Luiz Toledo de Amada Lourenção | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_pais_menores_11.docx | 10/11/2017 12:50:51 | Pedro Luiz Toledo de Amada Lourenção | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | projeto_rebeca.pdf | 10/11/2017 12:44:30 | Pedro Luiz Toledo de Amada Lourenção | Aceito |
| Folha de Rosto | folha_rosto_rebeca.pdf | 10/11/2017 12:43:12 | Pedro Luiz Toledo de Amada Lourenção | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 07 de Dezembro de 2017






Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butgnoli, s/n
Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1809 E-mail: cep@fmb.unesp.br

Página 05 de 05

Anexo 2

Escala de Bristol para consistência das fezes modificada para crianças – versão traduzida e adaptada para a língua portuguesa do Brasil *

- 1)  BOLINHAS BEM DURAS, SEPARADAS UMAS DAS OUTRAS E DIFÍCEIS DE SAIR
- 2)  UMA MASSA DURA COM PELOTAS
- 3)  UMA BANANA MACIA E SUAVE
- 4)  PEDAÇOS MOLES E IRREGULARES, UM COCÔ MOLE
- 5)  COCÔ SEM PEDAÇOS SÓLIDOS, TIPO ÁGUA

* Jozala DR, Oliveira ISF, Ortolan EVP, et al. Brazilian Portuguese translation, cross-cultural adaptation and reproducibility assessment of the modified Bristol Stool Form Scale for children. J Pediatr (Rio J). 2019 May - Jun;95(3):321-327.

Anexo 3

Bowel Function Score *

| Fator | Escore |
|--|--------|
| Capacidade de conter a defecação | |
| - sempre | 3 |
| - problemas < 1x/semana | 2 |
| - problemas semanais | 1 |
| - sem controle voluntário | 0 |
| Sente a vontade de defecar | |
| - sempre | 3 |
| - a maior parte das vezes | 2 |
| - incerto | 1 |
| - ausente | 0 |
| Frequência de evacuações | |
| - todos os dias à duas vezes por dia | 2 |
| - mais frequentemente | 1 |
| - menos frequentemente | 1 |
| Episódios de perdas fecais | |
| - nunca | 3 |
| - “borra” < 1x/semana, sem necessidade de trocar roupa íntima | 2 |
| - “borra” e tem perdas frequentes, precisa trocar roupa íntima | 1 |
| - perdas diárias, precisa de uso de protetores de roupa íntima | 0 |
| Acidentes | |
| - nunca | 3 |
| - < 1x/semana | 2 |
| - semanais, frequentemente uso de protetores de roupa íntima | 1 |
| - diários, uso de protetores de roupa íntima de dia e a noite | 0 |
| Constipação | |
| - sem constipação | 3 |
| - tratada com dieta | 2 |
| - tratada com laxantes | 1 |
| - tratada com lavagens intestinais | 0 |
| Problemas sociais | |
| - sem problemas sociais | 3 |
| - algumas vezes (cheiros desagradáveis) | 2 |
| - problemas causando restrições na vida social | 1 |
| - problemas sociais maiores/ problemas psicológicos | 0 |

* versão adaptada pelo autor.

Adaptada de Jarvi K, Laitakari EM, Koivusalo A, et al. Bowel function and gastrointestinal quality of life among adults operated for Hirschsprung disease during childhood: a population-based study. Ann Surg 2010;252:977–81.

Anexo 4

Questionário Pediátrico sobre qualidade de vida – Peds QL™ versão 4.0 *

N° de identificação: _____

Data: _____

PedsQL™

Questionário pediátrico sobre qualidade de vida

Versão 4.0 – Portuguese (Brazil)

RELATO DA CRIANÇA (5 a 7 anos)

Instruções para o entrevistador:

Eu vou te fazer algumas perguntas sobre coisas que podem ser difíceis para algumas crianças. Eu quero saber se cada uma dessas coisas pode ser difícil para você.




Mostre à criança a página com as carinhas e conforme você for lendo as frases abaixo aponte a resposta correspondente.

Se isso nunca é difícil, aponte a carinha sorridente.

Se isso algumas vezes é difícil, aponte a carinha do meio.

Se isso quase sempre é difícil, aponte a carinha zangada.

Eu vou ler as perguntas uma por uma. Quando eu acabar de ler uma pergunta, você vai apontar a resposta para me dizer se isso é difícil para você. Vamos treinar primeiro.

| | Nunca | Algumas vezes | Quase sempre |
|--|---|---|---|
| Para você é difícil estalar os dedos? |  |  |  |

Para determinar se a criança respondeu corretamente à pergunta ou não, peça-lhe que mostre como estala os dedos. Repita a pergunta se a criança mostrou uma resposta diferente da ação.

Pense em como você tem se sentido durante as últimas semanas. Por favor, escute cada uma das frases com bastante atenção e me conte se cada uma destas coisas é difícil para você.

Depois de ler o item mostre à criança a página com as carinhas. Se ela hesitar ou parecer não saber como responder, leia as opções de resposta enquanto aponta as carinhas.

| CAPACIDADE FÍSICA (é difícil...) | Nunca | Algumas vezes | Quase sempre |
|---|--------------|----------------------|---------------------|
| 1. Você acha difícil andar? | 0 | 2 | 4 |
| 2. Você acha difícil correr? | 0 | 2 | 4 |
| 3. Você acha difícil fazer exercícios físicos ou esportes? | 0 | 2 | 4 |
| 4. Você acha difícil levantar coisas pesadas? | 0 | 2 | 4 |
| 5. Você acha difícil tomar banho de banheira ou de chuveiro? | 0 | 2 | 4 |
| 6. Você acha difícil ajudar nas tarefas domésticas (como apanhar os seus brinquedos)? | 0 | 2 | 4 |
| 7. Você sente dor? (Onde? _____) | 0 | 2 | 4 |
| 8. Você se sente cansado/a demais para brincar? | 0 | 2 | 4 |

Lembre-se, você vai me contar se isto tem sido difícil para você durante as últimas semanas.

| ASPECTO EMOCIONAL (é difícil...) | Nunca | Algumas vezes | Quase sempre |
|---|--------------|----------------------|---------------------|
| 1. Você sente medo? | 0 | 2 | 4 |
| 2. Você se sente triste? | 0 | 2 | 4 |
| 3. Você sente raiva? | 0 | 2 | 4 |
| 4. Você dorme mal? | 0 | 2 | 4 |
| 5. Você se preocupa com que vai acontecer com você? | 0 | 2 | 4 |

| ASPECTO SOCIAL (é difícil...) | Nunca | Algumas vezes | Quase sempre |
|--|--------------|----------------------|---------------------|
| 1. Você acha difícil conviver com outras crianças? | 0 | 2 | 4 |
| 2. As outras crianças dizem que não querem brincar com você? | 0 | 2 | 4 |
| 3. As outras crianças implicam com você? | 0 | 2 | 4 |
| 4. As outras crianças fazem coisas que você não consegue fazer? | 0 | 2 | 4 |
| 5. Você acha difícil acompanhar as brincadeiras com outras crianças? | 0 | 2 | 4 |

PedsQL 3

| ATIVIDADE ESCOLAR (é difícil...) | Nunca | Algumas vezes | Quase sempre |
|---|--------------|----------------------|---------------------|
| 1. Você acha difícil prestar atenção na aula? | 0 | 2 | 4 |
| 2. Você esquece as coisas? | 0 | 2 | 4 |
| 3. Você acha difícil acompanhar a sua turma nas tarefas escolares? | 0 | 2 | 4 |
| 4. Você falta à aula porque você não se sente bem? | 0 | 2 | 4 |
| 5. Você falta à aula porque você tem que ir ao médico ou ao hospital? | 0 | 2 | 4 |

Nº de identificação: _____

Data: _____

PedsQLTM

Questionário pediátrico sobre qualidade de vida

Versão 4.0 – Português (Brasil)

RELATO DA CRIANÇA (8 a 12 anos)

INSTRUÇÕES

A próxima página contém uma lista de coisas com as quais **você** pode ter dificuldade.

Por favor, conte-nos se **você tem tido dificuldade** com cada uma dessas coisas durante o **ÚLTIMO MÊS** , fazendo um "X" no número:

- 0** se você **nunca** tem dificuldade com isso
- 1** se você **quase nunca** tem dificuldade com isso
- 2** se você **algumas vezes** tem dificuldade com isso
- 3** se você **muitas vezes** tem dificuldade com isso
- 4** se você **quase sempre** tem dificuldade com isso

Não existem respostas certas ou erradas.

Caso você não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.

PedsQL 2

Durante o **ÚLTIMO MÊS**, você tem tido **dificuldade** com cada uma das coisas abaixo?

| SOBRE MINHA SAÚDE E MINHAS ATIVIDADES <i>(dificuldade para...)</i> | Nunca | Quase nunca | Algumas vezes | Muitas vezes | Quase sempre |
|--|-------|-------------|---------------|--------------|--------------|
| 1. Para mim é difícil andar mais de um quarteirão | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Para mim é difícil correr | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Para mim é difícil praticar esportes ou fazer exercícios físicos | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Para mim é difícil levantar coisas pesadas | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Para mim é difícil tomar banho de banheira ou de chuveiro sozinho/a | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Para mim é difícil ajudar nas tarefas domésticas | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Eu sinto dor | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Eu me sinto cansado/a | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| SOBRE MEUS SENTIMENTOS <i>(dificuldade para...)</i> | Nunca | Quase nunca | Algumas vezes | Muitas vezes | Quase sempre |
|--|-------|-------------|---------------|--------------|--------------|
| 1. Eu sinto medo | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Eu me sinto triste | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Eu sinto raiva | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Eu durmo mal | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Eu me preocupo com o que vai acontecer comigo | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| COMO EU CONVIVO COM OUTRAS PESSOAS <i>(dificuldades para...)</i> | Nunca | Quase nunca | Algumas vezes | Muitas vezes | Quase sempre |
|--|-------|-------------|---------------|--------------|--------------|
| 1. Eu tenho dificuldade para conviver com outras crianças | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. As outras crianças não querem ser minhas amigas | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. As outras crianças implicam comigo | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Eu não consigo fazer coisas que outras crianças da minha idade fazem | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Para mim é difícil acompanhar a brincadeira com outras crianças | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| SOBRE A ESCOLA <i>(dificuldades para...)</i> | Nunca | Quase nunca | Algumas vezes | Muitas vezes | Quase sempre |
|---|-------|-------------|---------------|--------------|--------------|
| 1. É difícil prestar atenção na aula | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Eu esqueço as coisas | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Eu tenho dificuldade para acompanhar a minha turma nas tarefas escolares | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Eu falto à aula por não estar me sentindo bem | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Eu falto à aula para ir ao médico ou ao hospital | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

Nº de identificação: _____

Data: _____

PedsQLTM

Questionário pediátrico sobre qualidade de vida

Versão 4.0 – Português (Brasil)

RELATO DO/A ADOLESCENTE (13 a 18 anos)

INSTRUÇÕES

A próxima página contém uma lista de coisas com as quais **você** pode ter dificuldade.

Por favor, conte-nos se **você tem tido dificuldade** com cada uma dessas coisas durante o **ÚLTIMO MÊS** , fazendo um "X" no número:

- 0 se você **nunca** tem dificuldade com isso
- 1 se você **quase nunca** tem dificuldade com isso
- 2 se você **algumas vezes** tem dificuldade com isso
- 3 se você **muitas vezes** tem dificuldade com isso
- 4 se você **quase sempre** tem dificuldade com isso

Não existem respostas certas ou erradas.

Caso você não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.

Durante o **ÚLTIMO MÊS**, você tem tido **dificuldade** com cada uma das coisas abaixo?

| SOBRE MINHA SAÚDE E MINHAS ATIVIDADES <i>(dificuldade para...)</i> | Nunca | Quase nunca | Algumas vezes | Muitas vezes | Quase sempre |
|--|-------|-------------|---------------|--------------|--------------|
| 1. Para mim é difícil andar mais de um quarteirão | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Para mim é difícil correr | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Para mim é difícil praticar esportes ou fazer exercícios físicos | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Para mim é difícil levantar coisas pesadas | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Para mim é difícil tomar banho de banheira ou de chuveiro sozinho/a | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Para mim é difícil ajudar nas tarefas domésticas | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Eu sinto dor | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Eu tenho pouca energia ou disposição | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| SOBRE MEUS SENTIMENTOS <i>(dificuldade para...)</i> | Nunca | Quase nunca | Algumas vezes | Muitas vezes | Quase sempre |
|--|-------|-------------|---------------|--------------|--------------|
| 1. Eu sinto medo | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Eu me sinto triste | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Eu sinto raiva | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Eu durmo mal | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Eu me preocupo com o que vai acontecer comigo | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| COMO EU CONVIVO COM OUTRAS PESSOAS <i>(dificuldades para...)</i> | Nunca | Quase nunca | Algumas vezes | Muitas vezes | Quase sempre |
|--|-------|-------------|---------------|--------------|--------------|
| 1. Eu tenho dificuldade para conviver com outros / outras adolescentes | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Os outros / as outras adolescentes não querem ser meus amigos / minhas amigas | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Os outros / as outras adolescentes implicam comigo | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Eu não consigo fazer coisas que outros / outras adolescentes da minha idade fazem | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Para mim é difícil acompanhar os / as adolescentes da minha idade | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| SOBRE A ESCOLA <i>(dificuldades para...)</i> | Nunca | Quase nunca | Algumas vezes | Muitas vezes | Quase sempre |
|---|-------|-------------|---------------|--------------|--------------|
| 1. É difícil prestar atenção na aula | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Eu esqueço as coisas | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Eu tenho dificuldade para acompanhar a minha turma nas tarefas escolares | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Eu falto à aula por não estar me sentindo bem | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Eu falto à aula para ir ao médico ou ao hospital | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

Nº de identificação: _____

Data: _____

PedsQL™

Questionário sobre qualidade de vida para adultos jovens

Version 4.0 – Portuguese for Brazil

RELATO DO ADULTO JOVEM (18 a 25 anos de idade)

INSTRUÇÕES

A próxima página contém uma lista de coisas com as quais **você** pode ter dificuldade. Por favor, conte-nos se **você tem tido dificuldade** com alguma dessas coisas durante o **ÚLTIMO MÊS** , fazendo um "X" no número

- 0 se você **nunca** tem dificuldade com isso
- 1 se você **quase nunca** tem dificuldade com isso
- 2 se você **algumas vezes** tem dificuldade com isso
- 3 se você **muitas vezes** tem dificuldade com isso
- 4 se você **quase sempre** tem dificuldade com isso

Não existem respostas certas ou erradas.
Caso você não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.

PedsQL 2

Durante o **ÚLTIMO MÊS**, você tem tido **dificuldade** com alguma das coisas abaixo?

| SOBRE MINHA SAÚDE E MINHAS ATIVIDADES (<i>dificuldade para...</i>) | Nunca | Quase nunca | Algumas vezes | Muitas vezes | Quase sempre |
|--|-------|-------------|---------------|--------------|--------------|
| 1. Para mim é difícil andar mais de um quarteirão. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Para mim é difícil correr. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Para mim é difícil praticar esportes ou fazer exercícios físicos. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Para mim é difícil levantar coisas pesadas. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Para mim é difícil tomar banho de banheira ou de chuveiro sozinho/a. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Para mim é difícil ajudar nas tarefas domésticas. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Eu sinto dor. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Eu tenho pouca energia ou disposição. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| SOBRE MEUS SENTIMENTOS (<i>dificuldade para...</i>) | Nunca | Quase nunca | Algumas vezes | Muitas vezes | Quase sempre |
|--|-------|-------------|---------------|--------------|--------------|
| 1. Eu sinto medo. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Eu me sinto triste. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Eu sinto raiva. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Eu durmo mal. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Eu me preocupo com o que vai acontecer comigo. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| COMO EU CONVIVO COM OUTRAS PESSOAS (<i>dificuldade para...</i>) | Nunca | Quase nunca | Algumas vezes | Muitas vezes | Quase sempre |
|---|-------|-------------|---------------|--------------|--------------|
| 1. Eu tenho dificuldade para conviver com outros jovens. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Os outros jovens não querem ser meus amigos. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Os outros jovens implicam comigo. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Eu não consigo fazer coisas que outros jovens da minha idade fazem. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Para mim é difícil acompanhar os jovens da minha idade. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| SOBRE MEU TRABALHO/MEUS ETUDOS (<i>dificuldade para...</i>) | Nunca | Quase nunca | Algumas vezes | Muitas vezes | Quase sempre |
|---|-------|-------------|---------------|--------------|--------------|
| 1. É difícil prestar atenção no trabalho ou na aula. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Eu esqueço as coisas. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Eu tenho dificuldade para acompanhar o meu trabalho ou meus estudos. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Eu falto ao trabalho ou à aula por não estar me sentindo bem. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Eu falto ao trabalho ou à aula para ir ao médico ou ao hospital. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

PedsQL 4.0 - (18-25) Não pode ser reproduzido sem autorização prévia. Copyright © 1998 JW Varni, Ph.D. Todos os direitos reservados.

PedsQL™ 4.0 Generic Core Scale - Young Adult (18-25) - Brazil/Portuguese - Version of 11 Dec 08 - Mapi Research Institute.
ID4875 / PedsQL-4.0-Core_Yad_AU4.0_por-BR.doc

Anexo 4

Documento de autorização para aplicação do Questionário Pediátrico sobre qualidade de vida – Peds QL™ versão 4.0

| |
|----------------|
| User agreement |
| Special Terms |

Mapi Research Trust, a non-for-profit organisation subject to the terms of the French law of 1st July 1901, registered in Carpentras under number 453 979 348, whose business address is 27 rue de la Villette, 69003 Lyon, France, hereafter referred to as "MRT" and the User, as defined herein, (each referred to singularly as a "Party" and/or collectively as the "Parties"), do hereby agree to the following User Agreement Special and General Terms:

Mapi Research Trust
 PROVIDE™
 27 rue de la Villette
 69003 Lyon
 France
 Phone: +33 (0)4 72 13 66 66

Recitals

The User acknowledges that it is subject to these Special Terms and to the General Terms of the Agreement, which are included in Appendix 1 to these Special Terms and fully incorporated herein by reference. Under the Agreement, the Questionnaire referenced herein is licensed, not sold, to the User by MRT for use only in accordance with the terms and conditions defined herein. MRT reserves all rights not expressly granted to the User.

The Parties, in these Special Terms, intend to detail the special conditions of their partnership.

The Parties intend that all capitalized terms in the Special Terms have the same definitions as those given in article 1 of the General Terms included in Appendix 1.

In this respect, the Parties have agreed as follows:

Article 1. Conditions Specific to the User**Section 1.01 Identification of the User**

| | |
|------------------|---|
| User Name | Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção |
| Legal Form | University/Hospital |
| Address | Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n Departamento de Cirurgia e Ortopedia 18618687 Botucatu |
| Country | Brazil |
| Email address | plourencao@gmail.com |
| Telephone number | +551438801703 |

Section 1.02 Identification of the Questionnaire

Pediatric Quality of Life Inventory™_UserAgreement_March2016_22.0

© Mapi Research Trust. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.



| | |
|-----------------------------------|--|
| Title | Pediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL™) |
| Author(s) | Varni JW |
| Owner | Varni James W, PhD |
| Copyright | Copyright © 1998 JW Varni, Ph.D. All rights reserved |
| Original bibliographic references | See Appendix 2 |

Article 2. Rights to Use

Section 2.01 Context of the Use of the Questionnaire

The User undertakes to only use the Questionnaire in the context of the Study as defined hereafter.

| | |
|---|--|
| Context of Use | Clinical project or study |
| Title | Evaluation of the initial impact of the transcutaneous Posterior Tibial Nerve Stimulation in children with intestinal constipation: protocol for an interventional study. |
| Disease or condition | intestinal constipation |
| Type of research | Clinical trial |
| Study/Protocol reference | The Brazilian Registry of Clinical Trials (Rebec) identifier for this study is RBR-344jq8, obtained on march 13, 2018 (Número do UTN: U1111-1207-5487), available at http://www.ensaiosclinicos.gov.br . |
| Number of patients expected | 28 |
| Number of submissions to the questionnaire for each patient | 1 |
| Term of clinical follow-up for each patient | Yes |
| Start | 04/2019 |
| End | 04/2020 |
| Mode of administration | Paper administration |

Section 2.02 Conditions for Use

The User undertakes to use the Questionnaire in accordance with the conditions for use defined hereafter.

(a) Rights transferred

Acting in the Owner's name, MRT transfers the following limited, non-exclusive rights, to the User (the "Limited Rights")

(i) to use the Questionnaire, only as part of the Study; this right is made up exclusively of the right to communicate it to the Beneficiaries only, free of charge, by any means of communication and by any means of remote distribution known or unknown to date, subject to respecting the conditions for use described hereafter; and

(ii) to reproduce the Questionnaire, only as part of the Study; this right is made up exclusively of the right to physically establish the Questionnaire or to have it physically established, on any paper, electronic, analog or digital medium, and in particular documents, articles, studies, observations, publications, websites whether or not protected by restricted access, CD, DVD, CD-ROM, hard disk, USB flash drive, for the Beneficiaries only and subject to respecting the conditions for use described hereafter; and

Pediatric Quality of Life Inventory™_UserAgreement_March2016_22.0

© Mapi Research Trust. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.



(iii) Should the Questionnaire not already have been translated into the language requested, the User is entitled to translate the Questionnaire or have it translated in this language, subject to informing MRT of the same beforehand by the signature of a Translation Agreement indicating the terms of it and to providing a copy of the translation thus obtained as soon as possible to MRT.

The User acknowledges and accepts that it is not entitled to amend, modify, condense, adapt, reorganise the Questionnaire on any medium whatsoever, in any way whatsoever, even minor, without MRT's prior specific written consent.

(b) Specific conditions for the Owner

The Owner has intended to transfer a part of the copyright on the Questionnaire and/or the Documentation to MRT in order to enable MRT to make it available to the User for the purpose of the Study, subject to the User respecting the following conditions:

User shall not modify, abridge, condense, translate, adapt, recast or transform the Questionnaire in any manner or form, including but not limited to any minor or significant change in wordings or organisation in the Questionnaire, without the prior written agreement of the Owner. If permission is granted, any improvements, modifications, or enhancements to the Questionnaire which may be conceived or developed, including translations and modules, shall become the property of the Owner.

The User therefore undertakes to respect these special terms.

(c) Specific conditions for the Questionnaire

- Use in Individual clinical practice or Research study / project

The User undertakes never to duplicate, transfer or publish the Questionnaire without indicating the Copyright Notice.

In the case of use of an electronic version of the Questionnaire in academic studies, the User undertakes to respect the following special obligations:

- In case of use of an IT Company (e-vendor), User shall check with Mapi Research Trust that IT Company has signed the necessary License Agreement with Mapi Research Trust before developing the electronic version of the Questionnaire
- Not modify the questionnaire (items and response scales, including the response scale numbers from 0-4)
- Cite the reference publications
- Insert the Owner's copyright notice on all pages/screens on which the Questionnaire will be presented and insert the Trademark information: PedsQL™, Copyright © 1998 JW Vami, Ph.D. All rights reserved.
- Mention the following information: "PedsQL™ contact information and permission to use: Mapi Research Trust, Lyon, France – Internet: <https://eprovide.mapi-trust.org> and www.pedsq.org/index.html "
- Submit the screenshots of all the Pages where the Questionnaire appears to Dr James W. Varni before release for approval and to check that the above-mentioned requirements have been respected.

In the case of use of an electronic version of the Questionnaire in commercial studies / projects, the User undertakes to respect the following special obligations:

User shall:

- In case of use of an IT Company (e-vendor), User shall check with Mapi Research Trust that IT Company has signed the necessary License Agreement with Mapi Research Trust before developing the electronic version of the Questionnaire
- Not modify the questionnaire (items and response scales, including the response scale numbers from 0-4)
- Cite the reference publications
- Insert the Owner's copyright notice on all pages/screens on which the Questionnaire will be presented and insert the Trademark information: PedsQL™, Copyright © 1998 JW Vami, Ph.D. All rights reserved.
- Mention the following information: "PedsQL™ contact information and permission to use: Mapi Research Trust, Lyon, France – Internet: <https://eprovide.mapi-trust.org> and www.pedsq.org/index.html "

Pediatric Quality of Life Inventory™_UserAgreement_March2016_22.0

© Mapi Research Trust. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.



- For the first migration of the Questionnaire (generally the original version) into a specific electronic device

- Review of screenshots:

After implementation of the Questionnaire into the device, the user/IT Company will generate screen captures (screenshots) of the original questionnaire as displayed in the device. These will be reviewed by Mapi to check that they are consistent with the original paper version in terms of presentation, content and completion except for specific instructions related to the electronic administration. Corrections that may be needed will be reported to the user/IT Company. In this case, screenshots after correction will be generated for another round of review by Mapi until all screenshots are approved.

Dr James W. Varni will review all approved screenshots for a final validation.

- Usability testing:

Usability testing is a methodology which aims to examine whether respondents are able to use a device and associated software as intended. Major issues of concern in usability testing typically include device complexity, navigation and response selection for example.

The objective of this investigation is to ensure that the electronic version of the questionnaire as included in the device meets usability criteria, focusing on functional aspects and respondents' understanding of instructions. Usability testing consists in interviews with patients where patients will complete the electronic version of the Questionnaire on the device and comment on their understanding of the instructions, ease of use and handiness of the device. A Usability testing report presenting results will be produced. If any changes are recommended, these will be implemented by the user/IT Company. If issues raised by respondents are rated as major, the user/IT Company may need to perform additional developments and another round of interviews may be needed.

Dr James W. Varni will review the changes suggested, if any, following the interviews.

The review of screenshots is mandatory. The usability testing is highly recommended by Mapi, however should the User and/or IT Company decide not to perform this step, Mapi Research Trust shall not be held responsible for any consequence and expense associated with this decision which shall remain the User and/or IT Company's sole liability.

The review of screenshots and usability testing, when and if performed, shall be performed exclusively by Mapi and shall be sponsored by the User.

The performance of the review of screenshots and usability testing will result in a certification of the electronic device original version of the Questionnaires by Mapi for future licenses.

- For the migration of other language versions of the Questionnaire on an existing certified specific electronic device

- Update version

After the electronic device original version of the Questionnaire is fully ready, the Questionnaire's language versions developed for paper administration will be updated to reflect the changes in wording of instructions implemented in the electronic device original version of the questionnaire.

Native speakers of the languages will reflect the changes made to the electronic device original version of the Questionnaire and will provide English equivalents of all changes made for Mapi's quality control.

- Review of screenshots:

Pediatric Quality of Life Inventory™_UserAgreement_March2018_22.0

© Mapi Research Trust. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.



After implementation of the Questionnaire into the device, the user/IT Company will generate screen captures (screenshots) of the original questionnaire as displayed in the device. These will be reviewed by Mapi to check that they are consistent with the original paper version in terms of presentation, content and completion except for specific instructions related to the electronic administration. Corrections that may be needed will be reported to the user/IT Company. In this case, screenshots after correction will be generated for another round of review by Mapi until all screenshots are approved.

The update of version and review of screenshots are mandatory. These steps shall be performed exclusively by Mapi and shall be sponsored by the User.

The performance of the update of version and review of screenshots will result in a certification of the electronic device language version of the Questionnaires by Mapi for future licenses.

- Use in a publication:

In the case of a publication, article, study or observation on paper or electronic format of the Questionnaire, the User undertakes to respect the following special obligations:

- not to include any full copy of the Questionnaire, but a version with the indication "sample copy, do not use without permission"
- to indicate the name and copyright notice of the Owner (PedsQL™, Copyright © 1998 JW Varni, Ph.D. All rights reserved)
- to include the reference publications of the Questionnaire
- to indicate the details of MRT for any information on the Questionnaire as follows: "PedsQL™ contact information and permission to use: Mapi Research Trust, Lyon, France. – Internet: <https://eprovide.mapi-trust.org> and www.pedsq.org "
- to provide MRT, as soon as possible, with a copy of any publication regarding the Questionnaire, for information purposes
- to submit the screenshots of all the Pages where the Questionnaire appears to MRT before release to check that the above-mentioned requirements have been respected.

- Use for dissemination or marketing:

In the case of use in a dissemination/marketing context:

- On a website with unrestricted access:

The publication of a copy of the PedsQL™ on a website with unrestricted access is not permitted.

- On a website with restricted access:

In the case of publication on a website with restricted access, the User may include a version of the Questionnaire that may be amended, subject to this version being protected by a sufficiently secure access to only allow the Beneficiaries to access it.

Article 3. Term

MRT transfers the Limited Rights to use the Questionnaire as from the date of delivery of the Questionnaire to the User and for the whole period of the Study.

Article 4. Beneficiaries

Pediatric Quality of Life Inventory™_UserAgreement_March2016_22.0

© Mapi Research Trust. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.



The Parties agree that the User may communicate the Questionnaire in accordance with the conditions defined above to the Beneficiaries involved in the Study only, in relation to the Study defined in section 2.01.

Article 5. Territories and Languages

MRT transfers the Limited Rights to use the Questionnaire on the following territories and in the languages indicated in the table below:

| Questionnaire | Language |
|-----------------------------|-----------------------|
| PedsQL™ Generic Core Scales | Portuguese for Brazil |

Article 6. Price and Payment Terms

The User undertakes in relation to MRT to pay the price owed in return for the availability of the Questionnaire, according to the prices set out below, depending on the languages requested and the costs of using the Questionnaire, in accordance with the terms and conditions described in section 6.02 of the General Terms included in Appendix 1.

Access to the Questionnaire in non-funded academic research and individual clinical practice is free of charge.

Agreed and acknowledged by

Pedro Luiz Toledo de Aruda Lourenção

21-Jan-2019

Appendix 1 to the Special Terms: User Agreement General Terms

User has read and accepted the Mapi's General Terms of the Agreement, which are available on MRT's website:
<https://eprovide.mapi-trust.org/user-agreement-general-terms>

Appendix 2 to the Special Terms: References

Generic Core Scales:

- Varni JW, et al. The PedsQL™: Measurement Model for the Pediatric Quality of Life Inventory. *Medical Care*, 1999; 37(2):126-139

Pediatric Quality of Life Inventory™_UserAgreement_March2016_22.0

© Mapi Research Trust. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.



- Varni, J.W., et al. The PedsQL™ 4.0: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Version 4.0 Generic Core Scales in healthy and patient populations. *Medical Care*, 2001; 39(8): 800-812.
- Varni, J.W., et al. (2002). The PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales: Sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making. *Journal of Behavioral Medicine*, 25, 175-193.
- Varni, J.W., et al. (2003). The PedsQL™ 4.0 as a pediatric population health measure: Feasibility, reliability, and validity. *Ambulatory Pediatrics*, 3, 329-341.
- Chan, K.S., Mangione-Smith, R., Burwinkle, T.M., Rosen, M., &&& Varni, J.W. (2005). The PedsQL™: Reliability and validity of the Short-Form Generic Core Scales and Asthma Module. *Medical Care*, 43, 256-265.
- Varni, J.W., &&& Limbers, C.A. (2009). The PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales Young Adult Version: Feasibility, reliability and validity in a university student population. *Journal of Health Psychology*, 14, 611-622.

Asthma Module:

- Varni, J.W., Burwinkle, T.M., Rapoff, M.A., Kamps, J.L., &&& Olson, N. The PedsQL™ in pediatric asthma: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Generic Core Scales and Asthma Module. *Journal of Behavioral Medicine*, 2004; 27:297-318.
- Chan, K.S., Mangione-Smith, R., Burwinkle, T.M., Rosen, M., &&& Varni, J.W. (2005). The PedsQL™: Reliability and validity of the Short-Form Generic Core Scales and Asthma Module. *Medical Care*, 43, 256-265.

Brain Tumor Module:

- Palmer, S.N., Meeske, K.A., Katz, E.R., Burwinke, T.M., &&& Varni, J.W. (2007). The PedsQL™ Brain Tumor Module: Initial reliability and validity. *Pediatric Blood and Cancer*, 49, 287-293.

Cancer Module:

- Varni, J.W., Burwinkle, T.M., Katz, E.R., Meeske, K., &&& Dickinson, P. The PedsQL™ in pediatric cancer: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module. *Cancer*, 2002; 94: 2090-2106.
- Robert RS, Paxton RJ, Palla SL, Yang G, Askins MA, Joy SE, Ater JL. Feasibility, reliability, and validity of the pediatric quality of life inventory™ generic core scales, cancer module, and multidimensional fatigue scale in long-term adult survivors of pediatric cancer. *Pediatric Blood & Cancer* 2012;59:703-707.

Cerebral Palsy Module:

Pediatric Quality of Life Inventory™_UserAgreement_March2016_22.0

© Mapi Research Trust. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.



- Varni JW, Burwinkle TM, Berrin SJ, Sherman SA, Artavia K, Malcarne VL, Chambers HG (2008). The PedsQL™ in Pediatric Cerebral Palsy: Reliability, Validity, and Sensitivity of the Generic Core Scales and Cerebral Palsy Module. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 48: 442-449.

Cardiac Module:

- Uzark, K., Jones, K., Burwinkle, T.M., &&& Varni, J.W. The Pediatric Quality of Life Inventory™ in children with heart disease. *Progress in Pediatric Cardiology*, 2003; 18:141-148.
- Uzark, K., Jones, K., Slusher, J., Limbers, C.A., Burwinkle, T.M., &&& Varni, J.W. (2008). Quality of life in children with heart disease as perceived by children and parents. *Pediatrics*, 121, e1060-e1067.

Cognitive Functioning Scale:

- McCarthy, M.L., MacKenzie, E.J., Durbin, D.R., Aitken, M.E., Jaffe, K.M., Paidas, C.N. et al. (2005). The Pediatric Quality of Life Inventory: An evaluation of its reliability and validity for children with traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 86, 1901-1909.
- Varni, J.W., Burwinkle, T.M., Katz, E.R., Meeske, K., &&& Dickinson, P. (2002). The PedsQL™ in pediatric cancer: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module. *Cancer*, 94, 2090-2106.
- Varni, J.W., Limbers, C.A., Sorensen, L.G., Neighbors, K., Martz, K., Bucuvalas, J.C., &&& Alonso, E.M. (2011). PedsQL™ Cognitive Functioning Scale in pediatric liver transplant recipients: Feasibility, reliability and validity. *Quality of Life Research*, 20, 913–921.

Diabetes Module:

- Varni, J.W., Curtis, B.H., Abetz, L.N., Lasch, K.E., Piau, E.C., &&& Zeytoonjian, A.A. (2013). Content validity of the PedsQL™ 3.2 Diabetes Module in newly diagnosed patients with Type 1 Diabetes Mellitus ages 8-45. *Quality of Life Research*, 22, 2169–2181.
- Varni, J.W., Burwinkle, T.M., Jacobs, J.R., Gottschalk, M., Kaufman, F., &&& Jones, K.L. The PedsQL™ in Type 1 and Type 2 diabetes: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Generic Core Scales and Type 1 Diabetes Module. *Diabetes Care*, 2003; 26: 631-637.
- Nansel, T.R., Weisberg-Benchell, J., Wysocki, T., Laffel, L. &&& Anderson, B. (2008). Quality of life in children with Type 1 diabetes: A comparison of general and disease-specific measures and support for a unitary diabetes quality of life construct. *Diabetic Medicine*, 25, 1316-1323.
- Naughton, M.J., Ruggiero, A.M., Lawrence, J.M., Imperatore, G., Klingensmith, G.J. Waitzfelder, B., McKeown, R.E., Standiford, D.A., Liese, A.D., &&& Loots, B. (2008). Health-related quality of life of children and adolescents with type 1 or type 2 diabetes mellitus: SEARCH for Diabetes In Youth Study. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 162, 649-657.
- Hilliard, M.E., Lawrence, J.M., Modi, A.C., Anderson, A., Crume, T., Dolan, L.M., Merchant, A.T., Yi-Frazier, J.P.,

Pediatric Quality of Life Inventory™_UserAgreement_March2016_22.0

© Mapi Research Trust. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.



& & & Hood, K.K. (2013). Identification of minimal clinically important difference scores of the Pediatric Quality of Life Inventory in children, adolescents, and young adults with Type 1 and Type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 36, 1891–1897.

Duchenne Muscular Dystrophy Module:

- Uzark, K., King, E., Cripe, L., Spicer, R., Sage, J., Kinnett, K., Wong, B., Pratt, J., & & & Varni, J.W. (2012). Health-related quality of life in children and adolescents with Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics*, 130, e1559-e1568.

-

End Stage Renal Disease Module:

- Goldstein, S.L., Graham, N., Warady, B.A., Seikaly, M., McDonald, R., Burwinkle, T.M., Limbers, C.A., & & & Varni, J.W. (2008). Measuring health-related quality of life in children with ESRD: Performance of the Generic and ESRD-Specific Instrument of the Pediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL™). *American Journal of Kidney Diseases*, 51, 285-297.

Eosinophilic Esophagitis:

- Franciosi, J.P., Hommel, K.A., Bendo, C.B., King, E.C., Collins, M.H., Eby, M.D., Marsolo, K., Abonia, J.P., von Tiehl, K.F., Putnam, P.E., Greenler, A.J., Greenberg, A.B., Bryson, R.A., Davis, C.M., Olive, A.P., Gupta, S.K., Erwin, E.A., Klinnert, M.D., Spergel, J.M., Denham, J.M., Furuta, G.T., Rothenberg, M.E., & & & Varni, J.W. (2013). PedsQL™ Eosinophilic Esophagitis Module: Feasibility, reliability and validity. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 57, 57-66.

- Franciosi, J.P., Hommel, K.A., Greenberg, A.B., Debrosse, C.W., Greenler, A.J., Abonia, J.P., Rothenberg, M.E., & & & Varni, J.W. (2012). Development of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Eosinophilic Esophagitis Module items: Qualitative methods. *BMC Gastroenterology*, 12:135, 1-8.

- Franciosi, J.P., Hommel, K.A., Debrosse, C.W., Greenberg, A.B., Greenler, A.J., Abonia, J.P., Rothenberg, M.E., & & & Varni, J.W. (2012). Quality of life in paediatric eosinophilic oesophagitis: What is important to patients? *Child: Care, Health and Development*, 38, 477–483.

Family impact Module:

- Varni, J.W., Sherman, S.A., Burwinkle, T.M., Dickinson, P.E., & & & Dixon, P. (2004). The PedsQL™ Family Impact Module: Preliminary reliability and validity. *Health and Quality of Life Outcomes*; 2 (55), 1-6.

- Medrano, G.R., Berlin, K.S., & & & Davies, W.H. (2013). Utility of the PedsQL™ Family Impact Module: Assessing the psychometric properties in a community sample. *Quality of Life Research*. 22, 2899-2907.

- Jiang, X., Sun, L., Wang, B., Yang, X., Shang, L., & & & Zhang, Y. (2013). Health-related quality of life among Pediatric Quality of Life Inventory™_UserAgreement_March2016_22.0

© Mapi Research Trust. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.



children with recurrent respiratory tract infections in Xi'an, China. *PLoS One*, 8(2): e56945.

- Mano, K.E., Khan, K.A., Ladwig, R.J., &&& Weisman, S.J. (2011). The impact of pediatric chronic pain on parents' health-related quality of life and family functioning: Reliability and validity of the PedsQL 4.0 Family Impact Module. *Journal of Pediatric Psychology*, 36, 517-527.

Gastrointestinal Symptoms Module:

- Varni, J.W., Bendo, C.B., Denham, J., Shulman, R.J., Self, M.M., Neigut, D.A., Nurko S., Patel, A.S, Franciosi, J.P., Saps, M., Verga, B., Smith, A., Yeckes, A., Heinz, N., Langseder, A., Saeed, S., Zacur, G.M., &&& Pohl, J.F. (in press). PedsQL™ Gastrointestinal Symptoms Module: Feasibility, reliability, and validity. *Journal of Pediatric Gastroenterology &&& Nutrition*.
- Varni, J.W., Bendo, C.B., Denham, J., Shulman, R.J., Self, M.M., Neigut, D.A., Nurko, S., Patel, A.S, Franciosi, J.P., Saps, M., Yeckes, A., Langseder, A., Saeed, S., &&& Pohl, J.F. (in press). PedsQL™ Gastrointestinal Symptoms Scales and Gastrointestinal Worry Scales in pediatric patients with functional and organic gastrointestinal diseases in comparison to healthy controls. *Quality of Life Research*.
- Varni, J.W., Kay, M.T., Limbers, C.A., Franciosi, J.P., &&& Pohl, J.F. (2012). PedsQL™ Gastrointestinal Symptoms Module item development: Qualitative methods. *Journal of Pediatric Gastroenterology &&& Nutrition*, 54, 664-671.

Gastrointestinal Symptoms Scales:

- Varni, J.W., Bendo, C.B., Denham, J., Shulman, R.J., Self, M.M., Neigut, D.A., Nurko S., Patel, A.S, Franciosi, J.P., Saps, M., Verga, B., Smith, A., Yeckes, A., Heinz, N., Langseder, A., Saeed, S., Zacur, G.M., &&& Pohl, J.F. (2014). PedsQL™ Gastrointestinal Symptoms Module: Feasibility, reliability, and validity. *Journal of Pediatric Gastroenterology &&& Nutrition*, 59, 347-355.
- Varni, J.W., Bendo, C.B., Denham, J., Shulman, R.J., Self, M.M., Neigut, D.A., Nurko, S., Patel, A.S, Franciosi, J.P., Saps, M., Yeckes, A., Langseder, A., Saeed, S., &&& Pohl, J.F. (in press). PedsQL™ Gastrointestinal Symptoms Scales and Gastrointestinal Worry Scales in pediatric patients with functional and organic gastrointestinal diseases in comparison to healthy controls. *Quality of Life Research*.
- Varni, J.W., Kay, M.T., Limbers, C.A., Franciosi, J.P., &&& Pohl, J.F. (2012). PedsQL™ Gastrointestinal Symptoms Module item development: Qualitative methods. *Journal of Pediatric Gastroenterology &&& Nutrition*, 54, 664-671.

General Well-Being Scale:

- Varni, J.W., Seid, M., &&& Kurtin, P.S. (1999). Pediatric health-related quality of life measurement technology: A guide for health care decision makes. *Journal of Clinical Outcomes Management*, 6, 33-40.
- Hallstrand, T.S., Curtis, J.R., Aitken, M.L., &&& Sullivan, S.D. (2003). Quality of life in adolescents with mild asthma. *Pediatric Pulmonology*, 36, 538-543.

Pediatric Quality of Life Inventory™_UserAgreement_March2016_22.0

© Mapi Research Trust. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.



Healthcare Satisfaction Generic Module:

- Varni, J.W., Burwinkle, T.M., Dickinson, P., Sherman, S.A., Dixon, P., Ervice, J.A., Leyden, P.A. & Sadler, B.L. (2004). Evaluation of the built environment at a Children's Convalescent Hospital: Development of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Parent and Staff Satisfaction Measures for pediatric health care facilities. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 2004; 25:10-25.
- Li, J., Yuan, L., Wu, Y., Luan, Y., & Hao, Y. (2013). The Chinese version of the Pediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL™) healthcare satisfaction generic module (version 3.0): Psychometric evaluation. *Health and Quality of Life Outcomes*, 11(1):113.
- de Souza, F.M., Molina, J., Terrieri, M.T., Hilário, M.O., & Len, C.A. (2012). Reliability of the Pediatric Quality of Life Inventory - Healthcare Satisfaction Generic Module 3.0 version for the assessment of the quality of care of children with chronic diseases. *Journal of Pediatrics (Rio J)*, 88, 54-60.

Health Care Satisfaction Module specific for Hematology/Oncology:

- Varni, J.W., Quiggins, D.J.L., & Ayala, G.X. (2000). Development of the Pediatric Hematology/Oncology Parent Satisfaction survey. *Children's Health Care*, 29, 243-255.

Infant Scales:

- Varni, J.W., Limbers, C.A., Neighbors, K., Schulz, K., Lieu, J.E.C., Heffer, R.W., Tuzinkiewicz, K., Mangione-Smith, R., Zimmerman, J.J., & Alonso, E.M. (2011). The PedsQL™ Infant Scales: Feasibility, internal consistency reliability and validity in healthy and ill infants. *Quality of Life Research*, 20, 45-55.
- Grindler, D.J., Blank, S.J., Schulz, K.A., Witsell, D.L., & Lieu, J.E. (2014). Impact of otitis media severity on children's quality of life. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 151, 333-340.
- Bell, N., Kruse, S., Simons, R.K., & Brussoni, M. (2014). A spatial analysis of functional outcomes and quality of life outcomes after pediatric injury. *Injury Epidemiology*, 1:16, 1-10.

Multidimensional Fatigue Scale:

- Varni, J.W., Burwinkle, T.M., Katz, E.R., Meeske, K., & Dickinson, P. (2002). The PedsQL™ in pediatric cancer: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module. *Cancer*, 94, 2090-2106.
- Varni, J. W., Beaujean, A., & Limbers, C. A. (2013). Factorial invariance of pediatric patient self-reported fatigue across age and gender: A multigroup confirmatory factor analysis approach utilizing the PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale. *Quality of Life Research*, 22, 2581-2594.
- Varni, J.W., Burwinkle, T.M., & Szer, I.S. (2004). The PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale in

Pediatric Quality of Life Inventory™_UserAgreement_March2016_22.0

© Mapi Research Trust. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.



pediatric rheumatology: Reliability and validity. *Journal of Rheumatology*; 31, 2494-2500.

- Varni, J.W., &&& Limbers, C.A. (2008). The PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale in young adults: Feasibility, reliability and validity in a university student population. *Quality of Life Research*, 17, 105-114.
- Panepinto, J.A., Torres, S., Bendo, C.B., McCavit, T.L., Dinu, B., Sherman-Bien, S., Bemrich-Stolz, C., &&& Varni, J.W. (2014). PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale in sickle cell disease: Feasibility, reliability and validity. *Pediatric Blood &&& Cancer*, 61, 171-177.

Neurofibromatosis Type 1 Module:

- Nutakki, K., Hingtgen, C.M., Monahan, P., Varni, J.W., &&& Swigonski, N.L. (2013). Development of the adult PedsQL™ Neurofibromatosis Type 1 Module: Initial feasibility, reliability and validity. *Health and Quality of Life Outcomes*, 11:21, 1-9

Neuromuscular Module:

- Iannacone, S.T., Hynan, L.S., Morton, A., Buchanan, R., Limbers, C.A., &&& Varni, J.W. (2009). The PedsQL™ in pediatric patients with Spinal Muscular Atrophy: Feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Generic Core Scales and Neuromuscular Module. *Neuromuscular Disorders*, 19, 805-812.
- Davis, S.E., Hynan, L.S., Limbers, C.A., Andersen, C.M., Greene, M.C., Varni, J.W., &&& Iannacone, S.T. (2010). The PedsQL™ in pediatric patients with Duchenne Muscular Dystrophy: Feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Neuromuscular Module and Generic Core Scales. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*, 11, 97-109.

Oral Health Scale:

- Steele, M.M., Steele, R.G., &&& Varni, J.W. (2009). Reliability and validity of the PedsQL™ Oral Health Scale: Measuring the relationship between child oral health and health-related quality of life. *Children's Health Care*, 38, 228-224.

Pediatric Pain Coping Inventory™:

- Varni, J.W., Waldron, S.A., Gragg, R.A., Rapoff, M.A., Bernstein, B.H., Lindsley, C.B., &&& Newcomb, M.D (1996). Development of the Waldron/Varni Pediatric Pain Coping Inventory. *Pain*, 67, 141-150.

Pediatric Pain Questionnaire:

- Varni, J.W., Thompson, K.L., &&& Hanson, V. (1987). The Varni/Thompson Pediatric Pain Questionnaire: I. Chronic musculoskeletal pain in juvenile rheumatoid arthritis. *Pain*, 28, 27-38.

Pediatric Quality of Life Inventory™_UserAgreement_March2016_22.0

© Mapi Research Trust. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.



Present Functioning Visual Analogue Scales:

- Sherman, S.A., Eisen, S., Burwinkle, T.M., &&& Varni, J.W. (2006). The PedsQL™ Present Functioning Visual Analogue Scales: Preliminary reliability and validity. *Health and Quality of Life Outcomes*, 4:75, 1-10.

Sickle Cell Disease Module:

- Panepinto, J.A., Torres, S., Bendo, C.B., McCavit, T.L., Dinu, B., Sherman-Bien, S., Bemrich-Stolz, C., &&& Varni, J.W. (2013). PedsQL™ Sickle Cell Disease Module: Feasibility, reliability and validity. *Pediatric Blood &&& Cancer*, 60, 1338–1344.

- Panepinto, J.A., Torres, S., &&& Varni, J.W. (2012). Development of the PedsQL™ Sickle Cell Disease Module items: Qualitative methods. *Quality of Life Research*, 21, 341-357.

Stem Cell Transplant Module:

- Lawitschka, A., Güclü, E.D., Varni, J.W., Putz, M., Wolff, D., Pavletic, S., Greinix, H., Peters, C., &&& Felder-Puig, R. (2014). Health-related quality of life in pediatric patients after allogeneic SCT: Development of the PedsQL™ Stem Cell Transplant Module and results of a pilot study. *Bone Marrow Transplantation*, 49, 1093–1097.

Rheumatology Module:

- Varni, J.W., Seid, M., Knight, T.S., Burwinkle, T.M., Brown, J., &&& Szer, I.S. (2002). The PedsQL™ in pediatric rheumatology: Reliability, validity, and responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Generic Core Scales and Rheumatology Module. *Arthritis and Rheumatism*, 2002; 46: 714-725.

Transplant Module:

- Weissberg-Benchell, J., Zielinski, T.E., Rodgers, S., Greenley, R.N., Askenazi, D., Goldstein, S.L., Fredericks, E.M., McDiarmid, S., Williams, L., Limbers, C.A., Tuzinkiewicz, K., Lerret, S., Alonso, E.M., &&& Varni, J.W. (2010). Pediatric health-related quality of life: Feasibility, reliability and validity of the PedsQL™ Transplant Module. *American Journal of Transplantation*, 10, 1677-1685.

Pediatric Quality of Life Inventory™_UserAgreement_March2016_22.0

© Mapi Research Trust. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.

Anexo 5

QUESTIONÁRIO PARA AVALIAR A QUALIDADE DE VIDA RELATIVA À
CONTINÊNCIA FECAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES (QQVCFCA) *

A. Questões pessoais e sociais

A seguir vamos fazer outras perguntas para saber se o funcionamento do seu intestino lhe causa aborrecimentos, e com que frequência. Caso essa queixa existir, mas não for devida ao mau funcionamento intestinal, deixe a questão em branco.

| | quase sempre | algumas vezes | Raramente | nunca |
|---|-----------------|------------------|-----------|-------|
| 1 – Quando estou fora de casa procuro ficar perto do sanitário | | | | |
| 2 – Evito visitar meus amigos | | | | |
| 3 – Sou menos convidado(a) para festas e passeios | | | | |
| 4 – Evito passar a noite fora de casa | | | | |
| 5 – Temo que as pessoas sintam cheiro | | | | |
| 6 – Prefiro ficar em casa a sair para passeio | | | | |
| 7 – Evito comer fora de casa | | | | |
| 8 – Não consigo participar de atividades com meus amigos | | | | |
| 9 – Evito falar do problema com os outros | | | | |
| 10 – Preciso planejar minhas atividades conforme o funcionamento do meu intestino | | | | |
| 11 – Prejudica meu desempenho escolar | | | | |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| 12 – Dificulta meu trabalho profissional | | | | |
| 13 – Eu solto fezes sem perceber | | | | |
| 14 – Prefiro que as pessoas não saibam do meu problema | | | | |
| 15 – Dificulta a prática de esportes | | | | |
| 16 – Evito viajar | | | | |
| 17 – Eu tenho dificuldade de fazer amigos | | | | |
| 18 – Preocupo-me com acidentes com fezes | | | | |
| 19 – Sair de casa me preocupa | | | | |
| 20 – Deixo de fazer as coisas que gosto | | | | |
| 21 – Sinto que não controlo meu intestino | | | | |

| | | | | |
|---|----|---------|-----|-----------|
| | má | regular | boa | excelente |
| 22 – De modo geral você acha que sua saúde é: | | | | |

| | | | | |
|---|-----|---------|-----|-----------|
| | mau | regular | bom | excelente |
| 23 – Como considera o funcionamento do seu intestino? | | | | |

| | sim | talvez | apenas tratamento | não |
|---|-----|--------|----------------------|-----|
| 24 – Caso houvesse indicação médica, no seu caso, você faria outros tratamentos ou operação para melhorar o funcionamento do seu intestino? | | | | |

B. Comentários ou sugestões sobre o questionário.

* Adaptado de Mathias AL, Tannuri AC, Ferreira MA, Santos MM, Tannuri U. Validation of questionnaires to assess quality of life related to fecal incontinence in children with anorectal malformations and Hirschsprung's disease. Rev Paul Pediatr. 2016 Jan-Mar;34(1):99-105.

8. Apêndices

Apêndice 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

CONVIDO, o Senhor (a), _____ responsável pelo(a) menor _____ para participar do Projeto de Pesquisa intitulado "Avaliação da aplicabilidade e dos resultados clínicos da Estimulação Elétrica Transcutânea do Nervo Tibial Posterior no tratamento de crianças com constipação intestinal intratável", que será desenvolvido por mim Rebeca Mayara Padilha Rego, Fisioterapeuta, com orientação do profissional Médico e Professor (a) Dr. Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção Lourenção, da Faculdade de Medicina de Botucatu -UNESP.

Nós estamos investigando a utilização de uma nova terapia para crianças com constipação intestinal grave, como é o caso do seu (ua) filho(a). Esta nova terapia acontece pela estimulação nervosa de um nervo da perna, que consegue estimular o intestino a funcionar melhor. Alguns estudos já demonstraram que esse tratamento pode ser eficaz, mas nós decidimos estudá-lo para conhecer melhor os seus possíveis resultados.

Se o(a) senhor(a) desejar participar do estudo, será preciso que o(a) senhor(a) e seu (ua) filho(a) compareçam para as avaliações agendadas, a cada 15 dias e que você aplique, em casa, a eletroestimulação nas duas pernas do(a) seu(ua) filho(a), por 30 minutos, todos os dias, em um período de 8 semanas. A criança, durante a estimulação da perna, não deve sentir dor, mas pode ser que apresente uma sensação parecida como se tivessem várias formiguinhas passando de um lado para o outro na perna. Antes de realizar essa estimulação em casa, você terá um treinamento e só fará a eletro estimulação em casa quando se sentir seguro o suficiente.

Será preciso, também, que uma semana antes de toda avaliação marcada, o(a) senhor(a) preencha um diário que vamos te fornecer, relacionado ao hábito intestinal da criança. São informações sobre frequência em que foi no banheiro, forma e consistência do cocô e episódios de perdas fecais. Eu entrarei em contato por telefone para recordá-lo (a) sobre o preenchimento e o (a) senhor (a) poderá entrar em contato com a equipe de pesquisa caso tenha alguma dúvida ou para relatar algum evento adverso. Em 3 das consultas que vocês vierem, durante o período do estudo, também serão necessários que o(a) senhor(a) e seu (ua) filho(a) respondam a algumas perguntas e preencham alguns questionários, relacionados a aspectos intestinais e sobre a qualidade de vida. Nestas 3 vezes, as consultas serão um pouco mais demoradas, e devem durar aproximadamente 30 minutos.

Solicito também seu consentimento para levantar o prontuário médico do seu filho (a) para coletar informações lá contidas como os sintomas mais comuns e os tratamentos que vem sendo realizados, referentes a consultas feitas anteriormente.

O benefício que seu filho (a) terá em participar será a possibilidade de melhorar os sintomas de constipação intestinal, como por exemplo, o aumento da frequência evacuatória e a redução de dor ou dificuldade ao evacuar e melhora da qualidade de vida. Como se trata de uma pesquisa, não podemos garantir que este tratamento traga, com total certeza, esses benefícios. Ao término do estudo, se o(a) senhora (a) acharem que o tratamento está fazendo bem para a criança e quiserem continuar o tratamento, o tratamento será mantido até completar 6 meses de duração, e após este período, o quadro clínico será novamente reavaliado.

Fique ciente que a participação do seu filho neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirar a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do tratamento do seu filho(a).

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue ao Senhor (a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior - Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descrito:

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, **CONCORDO** que meu (minha) filho (a) participe de forma voluntária, estando ciente que todos os seus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, sem, no entanto, que a identidade minha e do(a) meu(inha) filho(a) seja revelada.

Botucatu, ____/____/____

Pesquisador

Responsável pelo Participante da Pesquisa

Rebeca Mayara Padilha Rego

Endereço: Departamento de Cirurgia e Ortopedia - Anexo Verde - 3º andar. Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP. Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n. Bairro: UNESP - Campus de Botucatu. CEP: 18618-687 - Botucatu, SP

Telefone: (14) 3880-1703

Email: rebecamayara.fisio@gmail.com

Orientador: Prof. Dr. Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção

Endereço: Departamento de Cirurgia e Ortopedia - Anexo Verde - 3º andar. Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP. Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n. Bairro: UNESP - Campus de Botucatu. CEP: 18618-687 - Botucatu, SP

Telefone: (14) 3880-1703

Email: lourencao@fmb.unesp.br

Apêndice 2

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE)

RESOLUÇÃO 466/2012

Para menores entre 12 a 17 anos/11meses e 29 dias.

CONVIDO, você, _____ para participar do Projeto de Pesquisa intitulado "Avaliação da aplicabilidade e dos resultados clínicos da Estimulação Elétrica Transcutânea do Nervo Tibial Posterior no tratamento de crianças com constipação intestinal intratável", que será desenvolvido por mim Rebeca Mayara Padilha Rego, Fisioterapeuta, com orientação do profissional Médico e Professor (a) Dr. Pedro Lourenção da Faculdade de Medicina de Botucatu -UNESP.

Caso concorde em participar da pesquisa você deverá assinar este Termo de Assentimento e seu Representante Legal assinará o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participantes de pesquisa entre 11 a 17 anos/11/meses e 29 dias.

Nós estamos investigando a utilização de uma nova terapia para pessoas com constipação intestinal grave, como você. Esta nova terapia acontece pela estimulação nervosa de um nervo da perna, que consegue estimular o intestino a funcionar melhor. Alguns estudos já demonstraram que esse tratamento pode ser eficaz, mas nós decidimos estudá-lo para conhecer melhor os seus possíveis resultados.

Se você desejar participar do estudo, será preciso que você compareça, acompanhado por seu(ua) responsável, para as avaliações agendadas, a cada 15 dias e que você aplique, em casa, a eletroestimulação nas suas duas pernas por 30 minutos, todos os dias, em um período de 8 semanas. Durante a estimulação da perna você não deverá sentir dor, mas pode ser que você sinta uma sensação parecida como se tivessem varias formiguinhas passando de um lado para o outro na sua perna. Antes de realizar essa estimulação em casa, você e seu (ua) responsável terão um treinamento e só irão iniciar a eletro estimulação em casa quando se sentirem seguros para isso.

Será preciso, também, que uma semana antes de toda avaliação marcada, vocês preencham um diário que vamos te fornecer, relacionado ao seu hábito intestinal. São informações sobre o número de vezes que você está fazendo cocô, a forma e a consistência do cocô e episódios de perdas fecais. Eu entrarei em contato por telefone para recordá-los (a) sobre o preenchimento e o você e seu(ua) responsável poderão entrar em contato com a equipe de pesquisa caso tenha alguma duvida ou para relatar algum evento adverso. Em 3 das consultas que vocês vierem, durante o

período do estudo, também serão necessários que vocês respondam a algumas perguntas e preencham alguns questionários, relacionados a aspectos intestinais e sobre a qualidade de vida. Nestas 3 vezes, as consultas serão um pouco mais demoradas, e devem durar aproximadamente 30 minutos.

Solicito também seu consentimento para levantar dados do seu prontuário médico para coletar informações lá contidas, como os sintomas mais comuns e os tratamentos que vem sendo realizados, referentes a consultas feitas anteriormente.

O benefício que você terá em participar será a possibilidade de melhorar os seus sintomas de constipação intestinal, como por exemplo, o aumento do número de vezes que você faz cocô e a diminuição da dor e do esforço para evacuar. Como se trata de uma pesquisa, não podemos garantir que este tratamento traga, com total certeza, esses benefícios. Ao término do estudo, se você e seu(a) responsável acharem que o tratamento está fazendo bem para você e quiserem continuar o tratamento, o tratamento será mantido até completar 6 meses de duração, e após este período, o quadro clínico será novamente reavaliado.

Fique ciente, que a participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirar a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do tratamento, ou qualquer outra atividade em que você esteja participando.

Este Termo de Assentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue a você devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior - Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descrito:

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, **CONCORDO** em participar de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardos através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados e revistas científicas, sem que a minha identidade seja revelada.

Botucatu, _____/_____/_____

Pesquisador

Participante da Pesquisa

Rebeca Mayara Padilha Rego

Endereço: Departamento de Cirurgia e Ortopedia - Anexo Verde - 3º andar. Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP. Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n. Bairro: UNESP - Campus de Botucatu. CEP: 18618-687 - Botucatu, SP

Telefone: (14) 3880-1703

Email: rebecamayara.fisio@gmail.com

Orientador: Prof. Dr. Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção

Endereço: Departamento de Cirurgia e Ortopedia - Anexo Verde - 3º andar. Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP. Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n. Bairro: UNESP - Campus de Botucatu. CEP: 18618-687 - Botucatu, SP

Telefone: (14) 3880-1703

Email: lourencao@fmb.unesp.br

Apêndice 3

Questionário dirigido

1. Quantas vezes, em média, você evacua por dia? _____
2. Você está perdendo fezes nas roupas íntimas sem perceber? Sim Não
Se sim, quantas vezes por dia? _____
3. Isto vem, de alguma maneira, atrapalhando a sua vida? Sim Não
4. Você está tendo que usar fraldas? Sim Não
5. Você está fazendo uso de alguma medicação para o hábito intestinal? Sim Não
Se sim, qual(is) e em qual(is) doses? _____
6. Há necessidade de alguma dieta especial? Sim Não Se sim, qual(is)? _____
7. Você vem tendo dores abdominais? Sim Não
Se sim, com que frequência? _____ Se sim, qual a intensidade da dor?
8. Você vem tendo que fazer muita força para evacuar? Sim Não
9. Você vem apresentado sangramentos durante ou após as evacuações? Sim Não
Se sim, com que frequência? _____
10. Você vem evacuando fezes muito grandes, que chegam a entopir o vaso sanitário? Sim Não Se sim,
com que frequência? _____
11. Você vem tendo problemas com assaduras na região perianal? Sim Não
12. Você está tendo que fazer lavagens intestinais? Sim Não
Se sim, com que frequência? _____
13. Você está perdendo urina nas roupas íntimas sem perceber? Sim Não Se sim, quantas vezes por
dia? _____
14. Isto vem, de alguma maneira, atrapalhando a sua vida? Sim Não
15. Você vem fazendo uso de alguma outra medicação? Sim Não
Se sim, qual(is)? _____
16. Tem algum outro problema de saúde que vem exigindo acompanhamento médico? Sim Não
Se sim, qual(is)? _____

Apêndice 4

QUESTIONÁRIO DIRIGIDO PARA AVALIAÇÃO DA APLICABILIDADE DAS SESSÕES DOMICILIARES DIÁRIAS DE PTNS

1. Como você acha que vem sendo a experiência com a estimulação elétrica?

Péssima ruim regular Boa Ótima

2. Você acha que vem sendo muito difícil fazer a terapia em casa? Sim Não

3. Qual vem sendo a maior dificuldade? eletrodos regular o aparelho conseguir ligar

Aceitação da criança Outra

Explique um pouco melhor esta dificuldade

4. Seu(ua) filho(a) vem apresentando alguma dor durante a aplicação? Sim Não

Explique um pouco melhor esta dor

Avaliação local

Sensibilidade superficial: Hipoestesia Normoestesia Hiperestesia

Sensibilidade profunda: Hipoestesia Normoestesia Hiperestesia

Integridade da pele: Normal Alterada

Sinais inflamatórios: Presente Ausente

Apêndice 5

Diário de Evacuações

Número: 1 vez [] 2 vezes [] 3 vezes [] 4 vezes [] mais []

Quantidade: 1 [] 2 [] 3 [] 4 []

Consistência: Firme [] Pastosas [] Amolecidas [] Líquidas []

Horários:

Acidentes: Não [] Sim [] Quantas vezes ? _____

Medicação: Não [] Sim [] Qual ? _____

Local: Banheiro [] Não []

Número: 1 vez [] 2 vezes [] 3 vezes [] 4 vezes [] mais []

Quantidade: 1 [] 2 [] 3 [] 4 []

Consistência: Firme [] Pastosas [] Amolecidas [] Líquidas []

Horários:

Acidentes: Não [] Sim [] Quantas vezes ? _____

Medicação: Não [] Sim [] Qual ? _____

Local: Banheiro [] Não []

Capítulo 2

Artigo

“Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in children and adolescents with functional constipation: a protocol for an interventional study.”

Artigo publicado na revista *Medicine* (Baltimore). 2019 Nov;98(45):e17755. doi:
10.1097/MD.00000000000017755.

Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in children and adolescents with functional constipation: a protocol for an interventional study.

Rebeca Mayara Padilha Rego BSc ^a, Nilton Carlos Machado MD PhD ^b, Mary de Assis Carvalho MD PhD ^b, Johann Souza Graffunder ^c, Erika Veruska Paiva Ortolan MD PhD^d, Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção, MD PhD^d.

a Bachelor of Science, Postgraduate student in General Bases of Surgery, Botucatu Medical School, São Paulo State University (UNESP), São Paulo, Brazil.

b Department of Pediatrics, Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Division. Botucatu Medical School, São Paulo State University (UNESP), São Paulo, Brazil.

c Graduate student in medicine. Botucatu Medical School, São Paulo State University (UNESP), São Paulo, Brazil.

d Discipline of Pediatric Surgery. Department of Surgery and Orthopedics, Botucatu Medical School, São Paulo State University (UNESP), São Paulo, Brazil.

Authorship: RMPR - contribution to conception, design and writing of the manuscript; NCM - contribution to conception, design and writing of the manuscript, revising the manuscript critically; MAC - contribution to conception, design and writing of the manuscript, revising the manuscript critically; JSG - contribution to conception, design and writing of the manuscript; EVPO - contribution to conception and design, revising the manuscript critically; PLTAL - contribution to conception and design, revising the manuscript critically.

All authors read and approved the final manuscript.

Corresponding author: Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção, Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n. Department of Surgery and Orthopedics, Botucatu Medical School, São Paulo State University (UNESP), 18618687, Botucatu, São Paulo, Brazil (e-mail: plourencao@gmail.com).

Trial registration identifier: Brazilian Registry of Clinical Trials (Rebec) RBR-344jq8 (UTN Number: U1111-1207-5487) Date: 13/03/2018 (retrospectively registered).

Funding: São Paulo Research Foundation (FAPESP- Brazil), No. 2019/08361-9; Coordination of Superior Level Staff Improvement (CAPES – Brazil).

The authors have no conflicts of interest to disclosure.

Abstract

Introduction: A vast majority of children with functional constipation respond to the standard medical treatment. However, a subset of patients may present with an unsatisfactory response and only minor improvement of symptoms. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation (PTNS) involves electrical stimulation of the posterior tibial nerve at the level of the ankle, transcutaneously through electrodes fixated on the overlying skin. Stimulation of the tibial nerve can modulate urinary and defecatory function through the stimulation of sacral nerves. Thus, transcutaneous PTNS can be considered a very promising, noninvasive and safe method to be used in the pediatric age group. However, there is still no published study that has investigated its use in children for the treatment of intestinal constipation. This is a single center, prospective, longitudinal and interventional study designed to assess the applicability and clinical outcomes of transcutaneous PTNS in children with functional intestinal constipation. Children will be submitted to daily sessions of transcutaneous PTNS for a period of 4 weeks. All children will also be invited to participate in semistructured interviews, one in each of the 3 assessments: one week before the start of the intervention; immediately after the 4 weeks of intervention; and 4 weeks after the end of the intervention period. In these interviews, the aspects related to bowel habits and quality of life will be assessed. This project aims to evaluate the clinical outcomes of transcutaneous PTNS in children with functional intestinal constipation and the applicability of this kind of treatment. **Conclusions:** This protocol intended to demonstrate the efficacy of this promising method to increase the number of bowel movements and the stool consistency, to reduce the number of episodes of retentive fecal incontinence and to indirectly improve the overall quality of life.

Abbreviations: AQLCAFI = Quality of Life in Children and Adolescents with Fecal Incontinence, BF-S = Bowel Function Score, FC = Functional Constipation, FCI = Fecal Continence Index, FNRFI = Functional Nonretentive Fecal Incontinence (FNRFI), mBSFS-C = modified Bristol Stool Form Scale for Children, PEDsQL 4.0 = Pediatric Quality of Life Inventory™ version 4.0, PTNS = posterior tibial nerve stimulation, REC = The Research Ethics Committee, SNS = sacral nervous stimulation, TES = Transcutaneous electrical stimulation

Keywords: intestinal constipation, neurostimulation, child.

1. Introduction

Functional defecation disorders include Functional Constipation (FC) and Functional Nonretentive Fecal Incontinence (FNRFI). FC represents a frequent reason for healthcare consultations. In a systematic review and meta-analysis that include studies using the Rome III criteria the prevalence of FC ranged from 0.5%-32%, with a pooled prevalence of 9.5% (95% CI 7.5-12.1). For FNRFI, the prevalence ranged from 0.0%-1.8%, with a pooled prevalence of 0.4% (95% CI 0.2-0.7).¹ Additionally, the prevalence of functional constipation was 8.6% in boys compared with 8.9% in girls (OR 0.99, 95% CI 0.9-1.4). Around 3% of general pediatric outpatient visits and approximately 25% of pediatric gastroenterology consultations are related to a perceived defecation disorder, a significant proportion of which is constipation, with less than five per cent of these children have an underlying organic cause.^{2,3} In children with FC, painful defecation, fecal incontinence and abdominal pain may trigger emotional burdens.^{4,5,6} Also, FC is often associated with a significant impact on Quality of life.⁷

The recommendations for diagnosis are based on history and physical examination and the Rome criteria should be used to define FC. The Rome IV criteria for children and adolescents⁸ and neonate and toddler⁹, is a symptom-based consensus process constructed by expert clinicians centered on a literature review.¹⁰ According to the new Rome IV criteria for FC, a distinction from Rome III criteria is made for young children between those who are toilet trained and those who are not. Furthermore, the time criterion has changed, and patients now need to fulfil the criteria for at least one month instead of 2 months.¹¹

In 2014, the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) published a guideline that provides evidence-based recommendations for the evaluation, treatment and follow-up of children with FC.³ The well-founded point for the treatment of FC consists of education of the child and parents, behavioral modifications and laxative therapy.^{3,12} Therefore, conventional medical management of FC consists of pharmacological and nonpharmacological interventions. The pharmacological treatment of FC with laxatives involves three steps; disimpaction, maintenance treatment and weaning. Non-pharmacological interventions involve education, demystification, explanation, guidance for toilet training, scheduled toilet sits, establishing a reward system, and keeping a defecation diary.^{3,13,14}

In tertiary care centers, approximately 50% of children with FC managed with conventional treatment will be recover and taken off laxatives within 6 to 12 months, but the others, the symptoms can persist into adulthood despite intensive laxative treatment.¹⁵ Thus, a subset of patients may present with an unsatisfactory response and only minor improvement of symptoms. These children experience severe and long-lasting symptoms with recurrent fecal impactions, clinically characterized by extended intervals between defecation episodes, the passage of a large amount of stools once every

7-30 days and fecal incontinence that respond poorly to conventional therapy. Accordingly, when symptoms are irresponsive to optimal conventional treatment for at least three months, these children are considered to have intractable FC.^{3,16}

Unfortunately, treatment options for children with constipation refractory to conventional treatment are limited. The most recent guidelines from the European and North American Pediatric Gastroenterology societies on the evaluation and treatment of FC in children recommend consideration of anal sphincter botulinum toxin injection, transanal irrigation, antegrade continence enemas, sacral nerve stimulation, and partial or total colonic resection for treatment of intractable constipation.^{3,10,17}

Thus, neuromodulation is one of the treatment modalities that can bring benefits in patients with FC. Transcutaneous electrical stimulation (TES) is a nonpharmacological approach for children with constipation, that facilitate bowel motility, by modulating the nerves of the large bowel.¹⁸ In a systematic review, the effectiveness and safety of TES were evaluated when employed to improve constipation in children.¹⁹ The authors conclude that there are no firm conclusions regarding the efficacy of TES in children with functional constipation, and recommended that randomized controlled trials assessing TES for the management of childhood constipation should be conducted. The future trials should include documentation of methodology and patient outcomes, such as the number of patients with improved clinical symptoms and quality of life.

On the other hand, a subtype of TES termed Posterior Tibial Nerve Stimulation (PTNS) involves electrical stimulation at the level of the ankle, delivered either percutaneously by needle punctures or transcutaneous through electrodes fixated on the overlying skin.²⁰ PTNS transcutaneous can be considered a minimally invasive, and accessible technique with the potential to improve constipation in the pediatric population.^{20,21} Stimulation of the tibial nerve can modulate urinary and defecatory function through the stimulation of sacral nerves, similar to those exercised by sacral nervous stimulation (SNS). On the other hand, PTNS has the advantage of not requiring surgical procedures for the implantation of electrodes as in SNS.²⁰⁻²² Multiple studies have shown that PTNS is useful for improvement of fecal incontinence in adults and treatment of several urinary dysfunctions in childhood.^{21,23,24}

In children, only one study investigated the applicability of transcutaneous PTNS in a group of 8 children with fecal incontinence associated with a variety of underlying causes, including anorectal malformation, neurological conditions, and Hirschsprung disease.²¹ The authors found improvement of fecal incontinence after 6 months in 7 children, and 5 had a resolution of fecal incontinence. Two patients noted the recurrence of fecal incontinence with discontinuation of PTNS treatment.

Considering that there is still a need for better and more effective treatments of childhood FC and that neuromodulation has been incorporated in clinical practice for the treatment of a large number of health problems, ranging from nausea and vomiting to bowel and urinary disorders, and highlighting the potential benefits of this kind of therapy in children with FC who present symptoms

refractory to clinical treatment, we decided to assess the applicability and clinical outcomes of transcutaneous PTNS in children with functional constipation.

2. Methods

2.1 Study design and setting

This is a single-center, interventional, prospective and longitudinal study design to assess the applicability and clinical outcomes of transcutaneous PTNS in children with FC. This study will be conducted at the Botucatu Medical School, São Paulo State University (UNESP), São Paulo, Brazil. The data collection period will be 12 months long, and started in April 2019.

Children will be submitted to daily sessions of transcutaneous PTNS for a period of 4 weeks. All children will also be invited to participate in semi-structured interviews, one in each of the three assessments: one week before the start of the intervention; immediately after the 4 weeks of intervention; and 4 weeks after the end of the intervention period. In these interviews, the aspects related to bowel habits and quality of life will be assessed.

2.2 Ethics approval and consent to participate

This study will be conducted following the principles of the Declaration of Helsinki, ISO14155, Data Protection Act, and the Guidelines for Good Clinical Practice. The Research Ethics Committee (REC) of the Botucatu Medical School, UNESP, São Paulo, Brazil, has approved this study, which was registered under number 80013017.0.0000.5411 (see REC, supplemental digital content 1). The patients and their guardians were previously informed of the purpose of the research, and each signed an informed consent form (ICF) (see ICF, supplemental digital content 2). Patients aged 11 to 18 years signed the respective specific consent form (SCF) (see SCF, supplemental digital content 3). All data will be sent to the REC at the end of the study. The subjects may leave this study at any point in time without any limitations.

The Brazilian Registry of Clinical Trials (Rebec) identifier for this study is RBR-344jq8, obtained on March 13, 2018 (UTN number: U1111-1207-5487), and it is available at <http://www.ensaiosclinicos.gov.br>.

2.3 Patient selection and recruitment

The estimated sample size is 28 patients, calculated for a paired t-test (before and after intervention), based on an estimated mean increase of 7 defecations per month (according to data from previous PTNS studies^{25,26}), an estimated standard deviation of changes = 12, a two-tailed $\alpha = 0.05$

and a test power $\beta = 0.85$. The sample will be comprised of children selected from the Pediatric Gastroenterology Outpatient and Pediatric Surgery Outpatient of the Clinics Hospital of the Botucatu Medical School -UNESP. The patients will be invited to attend an initial consultation to inform them about the study methods and apply the eligibility criteria.

2.4. Eligibility criteria

The inclusion and exclusion criteria are presented in Table 1.

2.5 Intervention

Patients will be submitted to transcutaneous electrical nerve stimulation of the posterior tibial nerve, based on the method described by Queralto et al. (2006)²⁷. This intervention will be supervised by a physiotherapist, who is a member of the research team with experience in this kind of therapy. A silicone auto adhesive electrode (positive electrode) will be applied approximately 3–4 cm above the tibial medial malleolus, and a second electrode (negative) will be placed just underneath the medial malleolus of the same leg. The electrodes will be linked to an electrical stimulation device (De Tens/Fes-2 channels, Neurodyn Portable Ibramed ®). The position of the electrode will be determined by visualization of rhythmic flexion of toes during stimulation. The intensity level will be determined based on the intensity immediately under the maximum sensitive threshold of the patient, usually between 10 and 25 mA. A 200- μ s, 30-Hz current will be applied simultaneously in the two lower limbs, 30 min daily for 4 consecutive weeks, in the patient's home.

First, parents or guardians will be trained to perform PTNS on their children. Training sessions and supervised application will be provided until the parents feel confident enough to perform PTNS without supervision. From that point forward, PTNS will be performed daily in the household, as previously described. During the intervention period, patients should attend a supervised session of PTNS every 15 days, where the technique will be evaluated, and subsequent questions will be clarified. During this period, patients must maintain all therapeutic recommendations (drugs, diets and behaviors) that had been previously prescribed by their referring physician. Any subsequent changes in treatment during the study period will not be avoided or delayed because of the study. Patients will be instructed to communicate with the research team about any changes in the therapeutic plan during the intervention period.

2.6 Adherence to treatment and related adverse events

The research team members will register the treatment of patients in all the biweekly sessions of supervised PTNS and will investigate the possible occurrence of adverse events. At any point

during the study, the patients/parents/guardians will be able to contact the research team by telephone to communicate possible adverse events and clarify any doubts. Patients who experience adverse effects or clinical worsening of the evacuatory pattern or who request will be discontinued from the study.

2.7 Intervention periods and assessment time points

The intervention period will be 4 consecutive weeks, immediately following the conclusion of the training period. The 3 time points chosen for assessment interviews will be the following: one week before the start of the intervention, immediately after the 4 weeks of intervention, and 4 weeks after the end of the intervention period, to identify any remaining effects of PTNS.

2.8 Assessment interviews

In all assessment time points, patients and/or their guardians will participate in semi-structured interviews to determine the functional results of the intervention, concerning patient bowel habits and quality of life. These interviews will be conducted by the same member of the research team and will last approximately 40 minutes. The following assessment instruments will be applied: a questionnaire addressing the current clinical status (Figure 1); the modified Bristol Stool Form Scale for children (mBSFS-C)²⁸⁻³⁰ to analyze the stool consistency (see mBSTS-C, Supplemental Digital Content 4); the Bowel Function Score (BF-S)³¹ to evaluate the functional status of bowel habits (see BF-S, Supplemental Digital Content 5); the Fecal Continence Index (FCI) questionnaire^{32,33}, based on the clinical evaluation of Fecal Continence (see FCI, Supplemental Digital Content 6); the Assessment of Quality of Life in Children and Adolescents with Fecal Incontinence (AQLCAFI)^{32,33} (see AQLCAFI, Supplemental Digital Content 7) and the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 (PEDsQL 4.0)^{34,35} to assess the quality of life (see PEDsQL 4.0, Supplemental Digital Content 8); and a questionnaire addressing the evaluation of the applicability of the PTNS daily home sessions (Figure 2).

Additionally, each patient will be monitored throughout a standardized week diary (stool frequency, stool consistency according to the mBSFS-c, frequency of fecal incontinence episodes, painful defecation, abdominal pain, blood in stools, laxative use and their doses, and adverse effects such as pain, nausea, vomiting, diarrhea, and flatulence. This diary must be filled out for 7 days, initiating 7 days before each of the assessment time points. Patients who use laxative medication will have the dosage quantity monitored, and any alterations will be registered as possible outcomes in the conclusion of the study, both in the case of increase or reduction of dosage.

2.9 Outcomes

Data analysis will be performed by focusing on the 3 assessment time points: assessment before the initiation of PTNS, immediately after the 4 weeks of intervention, and 4 weeks after the end of the intervention period. This analysis will be performed using the following clinical variables: number of defecations per week, number of episodes of fecal incontinence per week, need for diapers or underwear protection, need for medication for bowel habits, need for a special diet, straining and pain on defecation, presence of fecalomas, presence of abdominal pain, presence of bloody stools, need for enemas, and presence of perianal rashes or dermatitis. Also, we will analyze the results obtained by all the assessment instruments applied (mBSFS-C, BF-S, FCI questionnaire, AQLCAFI and PEDsQL 4.0), in order to evaluate the outcomes of a functional status of bowel habits and the global quality of life.

As a secondary outcome, the applicability of PTNS will also be evaluated by the results of the specific questionnaire (Figure 3), considering aspects that involve the practical difficulties for the application of this method and possible adverse events. All the situations that may be indirectly involved with the clinical results of PTNS, such as the increase or decrease of the laxative dose or any clinical or dietary changes, will also be analyzed as secondary endpoints.

To summarize the stages of the study, see the flow diagram in Figure 3 and the Supplemental Digital Content 9 (SDC-9) with Standard Protocol Items: Recommendations for Interventionist Tests (SPIRIT).

2.7. Statistical analysis

Statistical and descriptive analysis will be performed to characterize the patients before the intervention. Then, a comparative statistical analysis will be carried out involving the results obtained for the variables analyzed in the 3 assessment time points. Continuous numerical data will be expressed as the mean \pm standard deviation and median (Interquartile range). Proportions will be presented as percentages with their respective reliability intervals. The comparison between the assessment time points will be made using different statistical tests, according of variables analyzed and the normality distribution of data obtained by Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov tests. Nominal variables will be analyzed using the McNemar test. Continuous numerical variables of parametric distribution will be analyzed using the t-test for paired samples and the Analysis of Variance (ANOVA). Continuous numerical variables of nonparametric distribution and ordinal variables will be analyzed using the Wilcoxon and Friedman tests. The significance level will be established at 5%, and the analysis will be performed using SPSS 22.0 software for Windows.

2.8. Protocol amendments

Any amendments to the protocol and information provided to participants will be submitted to the REC for approval before implementation. Substantial amendments may only be implemented after REC approval has been obtained, whereas nonsubstantial amendments can be implemented without written approval from the REC. Data and source documents will be stored such that they can be accessed at a later date for monitoring or inspection by the REC. After the end of the study, the results will be submitted for publication in a peer-reviewed journal, following CONSORT and SQUIRE compliance guidelines. Authorship of any related presentations or reports will be under the name of the collaborative group.

3. Discussion

Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation has a well-established role in the treatment of children with urinary dysfunction and adults with fecal incontinence.^{20,21,25} There is evidence that PTNS can stimulate both the second and third sacral nerve roots, which are the same spinal segments that innervate the bladder, rectum and pelvic floor, thus modulating bowel motility and assisting in the treatment of constipation.^{26,36,37} On the other hand, although transcutaneous PTNS can be considered an auspicious, noninvasive and safe method to be used in the pediatric age group, there is still no published study that has investigated its use in children for the treatment of constipation.

The main objective of this study is to assess the applicability and clinical outcomes of transcutaneous PTNS in children with functional constipation. It is intended to demonstrate the efficacy of this promising method to increase the number of complete spontaneous bowel movements, the consistency of stool, to reduce the number of episodes of retentive fecal incontinence, and improve the overall quality of life. This study is currently in the recruitment phase, which began in April 2019.

4. References

- 1- Koppen IJ, Vriesman MH, Saps M, Rajindrajith S, Shi X, van Etten-Jamaludin FS, et al. Prevalence of functional defecation disorders in children: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr*.2018;198:121–130.
- 2- Tabbers MM, Boluyt N, Berger MY, Benninga MA. Clinical practice: diagnosis and treatment of functional constipation. *Eur J Pediatr* 2011;170(8):955–963.
- 3- Tabbers MM, Di Lorenzo C, Berger MY, et al. 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.
- 4- Walia R, Mahajan L, Steffen R. Recent advances in chronic constipation. *Current Opinion in Pediatrics* 2009;21(5): 661–666.
- 5- Liem O, Harman J, Benninga M, Kelleher K, Mousa H, Di Lorenzo C. Health utilization and cost impact of childhood constipation in the United States. *J Pediatr* 2009;154(2):258–262.
- 6- 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.
- 7- Vriesman MH, Rajindrajith S, Koppen IJN, et al. Quality of Life in Children with Functional Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr* 2019;1-10. [Epub ahead of print].
- 8- Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology* 2016;150(6):1456–1468.
- 9- Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology* 2016;150(6):1443–1455.
- 10- Koppen IJN, Nurko S, Saps M, Di Lorenzo C, Benninga MA. The pediatric Rome IV criteria: what’s new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11(3):193–201.
- 11- Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Tamini J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2006; 130:1519-1526.
- 12- van Mill MJ, Koppen IJN, Benninga MA. Controversies in the Management of Functional Constipation in Children. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019 Apr 25;21(6):23.

- 13- NICE 2010. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Constipation in children and young people: diagnosis and management of idiopathic childhood constipation in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline 99. May 2010: <http://guidance.nice.org.uk/cg99>.
- 14- Koppen IJN, Lammers LA, Benninga MA, Tabbers MM. Management of Functional Constipation in Children: Therapy in Practice. *Paediatr Drugs* 2015;17(5):349–360.
- 15- Bongers MEJ, van Wijk MP, Reitsma JB, Benninga MA. Long-term prognosis for childhood constipation: clinical outcomes in adulthood. *Pediatrics* 2010;126(1): e156–62.
- 16- Voskuijl WP, van Ginkel R, Benninga MA, Hart GA, Taminiau JA, Boeckxstaens GE. New insight into rectal function in pediatric defecation disorders: disturbed rectal compliance is an essential mechanism in pediatric constipation. *J Pediatr* 2006; 148:62-67.
- 17- Siminas S, Losty PD. Current Surgical Management of Pediatric Idiopathic Constipation: A Systematic Review of Published Studies. *Ann Surg* 2015;262(2):925–933.
- 18- Sluka KA, Walsh D. Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. *Journal of Pain* 2003;4(3):109–121.
- 19- Ng RT, Lee WS, Ang HL, Teo KM, Yik YI, Lai NM. Transcutaneous electrical stimulation (TES) for treatment of constipation in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010873. DOI: 10.1002/14651858.CD010873.pub4.
- 20- Lu PL, Di Lorenzo C. Neurostimulation of the gastrointestinal tract in children: is it time to shock the gut? *Curr Opin Pediatr.* 2016 Oct;28(5):631-637.
- 21- Lecompte JF, Hery G, Guys JM, Louis-Borrione C. Evaluation of transcutaneous electrical posterior tibial nerve stimulation for the treatment of fecal and urinary leaks in children: preliminary results. *J Pediatr Surg.* 2015 Apr; 50(4):630-633.
- 22- Simillis C1, Lal N, Qiu S, et al. Sacral nerve stimulation versus percutaneous tibial nerve stimulation for faecal incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2018 May;33(5):645-648.
- 23- de Wall LL, Heesakkers JP. Effectiveness of percutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of overactive bladder syndrome. *Send to Res Rep Urol.* 2017 Aug 14; 9:145-157.

-
- 24- Edenfield AL, Amundsen CL, Wu JM, Levin PJ, Siddiqui NY. Posterior tibial nerve stimulation for the treatment of fecal incontinence: a systematic evidence review. *Obstet Gynecol Surv.* 2015 May;70(5):329-341.
 - 25- Collins B, Norton C, Maeda Y. Percutaneous tibial nerve stimulation for slow transit constipation: a pilot study. *Colorectal Dis.* 2012 Apr;14(4):e165-170.
 - 26- Iqbal F, Collins B, Thomas GP, et al. Bilateral transcutaneous tibial nerve stimulation for chronic constipation. *Colorectal Dis.* 2016 Feb;18(2):173-178.
 - 27- Queralto M, Portier G, Cabarrot PH, et al. Preliminary results of peripheral transcutaneous neuromodulation in the treatment of idiopathic fecal incontinence. *Int J Colorectal Dis.* 2006 Oct;21(7):670-672.
 - 28- Chumpitazi BP, Lane MM, Czyzewski DI, Weidler EM, Swank PR, Shulman RJ. Creation and initial evaluation of a stool form scale for children. *J Pediatr.* 2010;157:594-597.
 - 29- Lane MM, Czyzewski DI, Chumpitazi BP, Shulman RJ. Reliability and validity of a modified Bristol Stool Form Scale for children. *J Pediatr.* 2011;159:437-441.
 - 30- Jozala DR, Oliveira ISF, Ortolan EVP, et al. Brazilian Portuguese translation, cross-cultural adaptation and reproducibility assessment of the modified Bristol Stool Form Scale for children. *J Pediatr (Rio J).* 2019 May - Jun;95(3):321-327.
 - 31- Jarvi K, Laitakari EM, Koivusalo A, Rintala RJ, Pakarinen MP. Bowel function and gastrointestinal quality of life among adults operated for Hirschsprung disease during childhood: a population-based study. *Ann Surg.* 2010; 252(6):977-981.
 - 32- Tannuri AC, Ferreira MA, Mathias AL, Tannuri U. Long-term results of the Duhamel technique are superior to those of the transanal pullthrough: A study of fecal continence and quality of life. *J Pediatr Surg.* 2017 Mar; 52(3):449-453.
 - 33- Mathias AL, Tannuri AC, Ferreira MA, Santos MM, Tannuri U. Validation of questionnaires to assess quality of life related to fecal incontinence in children with anorectal malformations and Hirschsprung's disease. *Rev Paul Pediatr.* 2016 Jan-Mar; 34(1):99-105.
 - 34- Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, et al. The PedsQL4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability and validity. *Ambul Pediatr* 2003;3:329–341.
 - 35- Klatchoian DA, Len CA, Terreri MT, et al. Quality of life of children and adolescents from São Paulo: reliability and validity of the Brazilian version of the Pediatric

- Quality of Life Inventory version 4.0 Generic Core Scales (Article in Portuguese). *J Pediatr (Rio J)* 2008;84:308–15.
- 36- Iacona R, Ramage L, Malakounides G. Current State of Neuromodulation for Constipation and Fecal Incontinence in Children: A Systematic Review. *Eur J Pediatr Surg*. 2019 Jan 16. [Epub ahead of print]
- 37- Gaziev G, Topazio L, Iacovelli V, et al. Percutaneous Tibial Nerve Stimulation (PTNS) efficacy in the treatment of lower urinary tract dysfunctions: a systematic review. *BMC Urol*. 2013 Nov 25;13:61.

Tables
Table 1: Eligibility criteria

| Inclusion criteria | Exclusion criteria |
|---|--|
| Diagnosis of intestinal constipation, according to Rome IV criteria (2016) ^{8,9} | Presence of any organic cause for intestinal constipation |
| Children with age between 7 and 18 years old | Children with neurological and/ or cognitive deficits |
| Patients and/or their guardians who agree to and sign the Informed Consent Form (ICF) | Presence of skin lesions in the region of application of the electrodes |
| Patients aged 11 to 18 who agree and sign the respective Specific Consent Forms (SCF) | Altered sensation at the electrode application site |
| | Use of cardiac pacemaker |
| | Children with heart disease or cardiac arrhythmias |
| | Patients who do not complete the intervention or do not participate in some of the evaluation interviews |

Figures

PROTOCOL NUMBER: _____

CURRENT CLINICAL STATUS

1. How many times do you defecate per day? _____ How many times per week? _____
2. Do you lose stool in underwear without realizing it? Yes No
If yes, how many times a day? _____ How many times per week? _____
3. Is this disrupting your quality of life? Yes No
4. Do you need to wear diapers or underwear protection? Yes No
5. Do you take any medication for bowel habits? Yes No
If yes, what? _____
6. Do you make use of any kind of special diet? Yes No
If yes, what? _____
7. Have you had abdominal pain? Yes No
If yes, how many times per week? _____ What is the intensity of the pain (0 to 5) _____
8. Have you had straining and pain to pass stool? Yes No
If yes, how many times per week? _____
9. Have you had bleeding during bowel movements? Yes No
If yes, how many times per week? _____
10. Have you had bowel movements of large fecal masses that clog the toilet?
 Yes No If yes, how often? _____
11. Have you had rashes or dermatitis in the perianal region? Yes No
12. Have you had episodes of fecal retention requiring enemas? Yes No
If yes, how often? _____
13. Do you take any medication regularly? Yes No
If yes, what? (which are?) _____
14. Do you have any other health problems that have required medical attention? Yes No
If yes, what? _____

Figure 1: Questionnaire addressing the current clinical status.

**QUESTIONNAIRE FOR THE EVALUATION OF THE APPLICABILITY OF PTNS DAILY
HOME SESSIONS**

1. How would you rate your experience with electrical stimulation?

Poor Bad Fair Great

2. Do you think it is very difficult to do therapy at home? Yes No

3. What has been the greatest difficulty? electrodes regulation of the device ability to connect Acceptance of child

Other, Explain this difficulty in more detail _____

4. Does your child have any pain during the application? Yes No

Explain this pain in greater detail _____

5. Local physical examination

Surface Sensitivity: Hypoesthesia Normoesthesia Hyperesthesia

Deep sensitivity: Hypoesthesia Normoesthesia Hyperesthesia

Skin integrity: Normal Altered

Inflammatory signs: Present Absent

Figure 2: Questionnaire addressing the evaluation of the applicability of the PTNS daily home sessions.

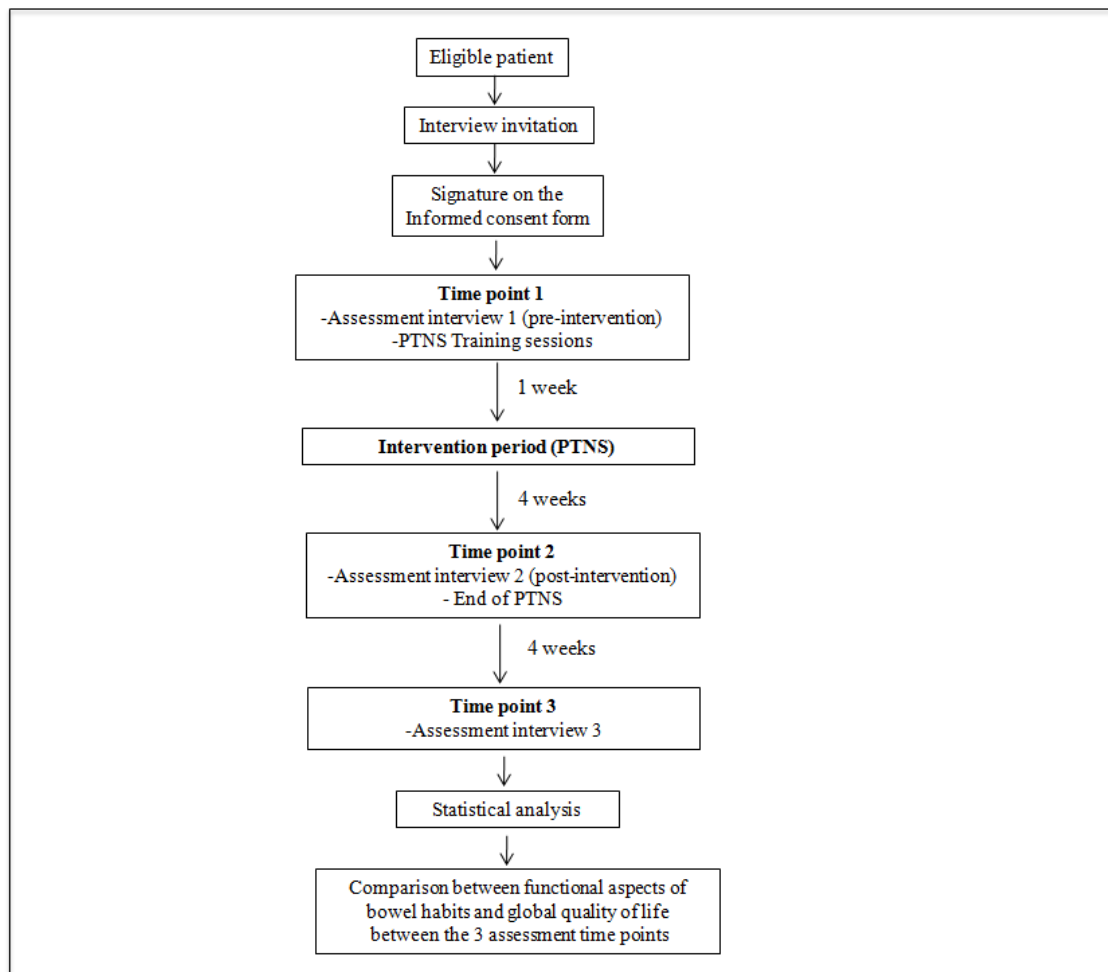
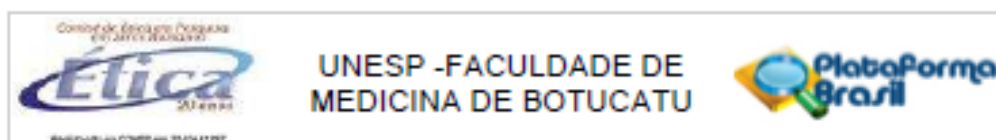


Figure 3: Flowchart of patients in the study.

Supplemental digital contents

Supplemental digital content - 1



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da aplicabilidade e dos resultados clínicos da Estimulação Elétrica Transcutânea do Nervo Tibial Posterior no tratamento de crianças com constipação Intestinal Intratável

Pesquisador: REBECA MAYARA PADILHA REGO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 80013017.0.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

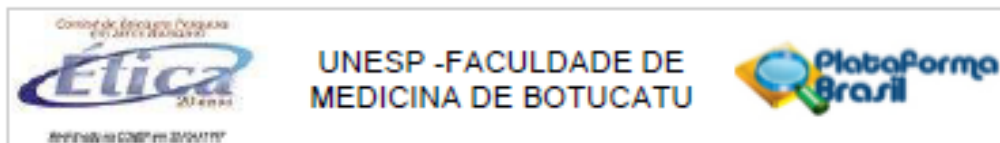
Número do Parecer: 2.420.698

Apresentação do Projeto:

A constipação Intestinal crônica (CIC) é considerada afecção extremamente comum na faixa etária pediátrica, sendo responsável por aproximadamente 3% de todas as consultas médicas em pediatria. A grande maioria das crianças com CIC funcional responde ao tratamento padrão. Entretanto, uma parte dos pacientes pode apresentar resposta insatisfatória, com pouca melhora dos sintomas. Essas crianças são classificadas como portadoras de CIC intratável ou refratária. Nestes casos, tratamentos alternativos podem ser empregados. A Estimulação Elétrica Transcutânea do Nervo Tibial Posterior (PTNS) vem sendo descrita como uma terapia capaz de modular as funções urinárias e evacuatórias, por meio da estimulação dos nervos sacrais. É considerada uma técnica minimamente invasiva, bem tolerada e acessível e que vem sendo cada vez mais utilizada no tratamento de disfunções urinárias na infância. Esta técnica apresenta potencial efeito para a melhora da constipação Intestinal. Por tudo isso, nós decidimos avaliar a aplicabilidade e os resultados clínicos da PTNS no tratamento de crianças com constipação Intestinal Intratável.

O presente projeto propõe a realização de um estudo clínico de intervenção, longitudinal, de coorte, prospectivo, não controlado, cuja coleta de dados ocorrerá no período de 12 meses. A amostra será composta de aproximadamente 30 crianças, com faixa etária entre 7 a 18 anos, que

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-070
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1609 E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.420.690

serão submetidas em ambiente domiciliar à estimulação elétrica nervosa transcutânea do nervo tibial posterior em um período de oito semanas, sendo avaliadas antes e após a intervenção. Os resultados esperados são a melhora das variáveis clínicas relacionadas à constipação intestinal crônica, relacionadas ao hábito intestinal, incontinência fecal e qualidade de vida.

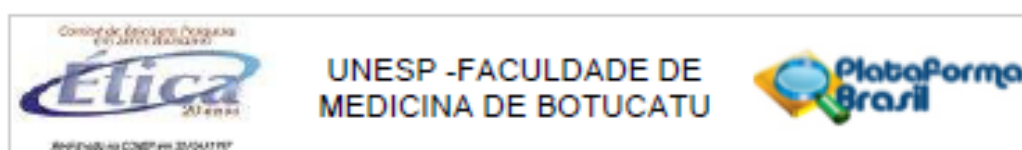
Avaliar a aplicabilidade e os resultados clínicos da PTNS no tratamento de crianças com constipação Intestinal Intratável.

Serão incluídos pacientes com idade entre 7 a 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de CIC, estabelecido a partir dos Critérios de Roma IV 8,9, e que sejam classificadas como portadoras de constipação Intestinal Intratável, de acordo com a definição das Sociedades Europeia (ESPGHAN) e Norte Americana (NASPGHAN) de Gastropediatria, representada por pacientes sem resposta ao tratamento padrão, após um período de três meses.

A intervenção programada é a terapia baseada na utilização da corrente de eletroestimulação transcutânea do nervo tibial posterior (PTNS). Esta intervenção será supervisionada por uma fisioterapeuta, membro da equipe de pesquisa, com experiência neste tipo de terapia. Um eletrodo de silicone de 3cm x 5cm (positivo) será aplicado aproximadamente 3-4 cm acima do maléolo medial da tibia e um segundo eletrodo (negativo) logo abaixo do maléolo medial da mesma perna. Cada sessão de aplicação deverá ter duração de 30 minutos, realizadas nos dois membros inferiores simultaneamente, por meio de um gerador de correntes De Tens/Fes 2 Canais (Neurodyn Portátil Ibramed®), com frequência de 30 Hz, largura de pulso de 200 µs e intensidade ajustada de acordo com o limiar sensitivo máximo do paciente. Primeiramente, os pais ou responsáveis serão treinados sobre como realizar a PTNS. As sessões de treinamento e aplicação supervisionada serão realizadas até que os pais sintam-se seguros para realizar o procedimento sem supervisão. A partir daí, a PTNS será realizada diariamente, em caráter domiciliar, com as mesmas características descritas, por um período de 8 semanas consecutivas. Durante o período de intervenção, os pacientes deverão comparecer a cada 15 dias para uma sessão supervisionada de PTNS, quando será avaliada a técnica empregada nas sessões domiciliares e eventuais dúvidas serão esclarecidas. Neste período, os pacientes deverão, também, manter todas as recomendações terapêuticas (medicamentosas, dietéticas e comportamentais) que já vinham sendo prescritas pela equipe multidisciplinar do ambulatório de distúrbios evacuatórios do HC-FMB-UNESP. Eventuais mudanças necessárias no tratamento, durante o período de estudo, não serão, de maneira alguma,

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-070
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1600 E-mail: cep@fmb.unesp.br

Página 02 de 05



Continuação do Parecer 2.420.090

evitadas ou postergadas por conta do estudo. Os pacientes serão, apenas, orientados a comunicar a equipe de pesquisa sobre qualquer mudança no plano terapêutico proposta pela equipe assistencial, durante o período de intervenção. O período de intervenção será de 8 semanas consecutivas, a partir do momento de término das sessões supervisionadas e início das sessões domiciliares diárias de PTNS. A continuação da terapia com PTNS, após este período de intervenção, ficará na dependência da preferência dos pacientes, pais e/ou responsáveis, após discussão conjunta com a equipe médica responsável. Se houver a opção pela continuidade do tratamento, será realizada uma avaliação dos resultados obtidos após um período de 6 meses. Os momentos de avaliação programados são: - Momento 0 (M0): momento antes do início da intervenção (imediatamente antes da primeira sessão supervisionada de PTNS); - Momento 1 (M1): após as 8 semanas de intervenção; - Momento 2 (M2): 8 semanas após o término da intervenção, nos pacientes que optarem por encerrar o tratamento após o período de intervenção ("washout"); - Momento 3 (M3): 6 meses após o início da intervenção, nos pacientes que optarem por manter o tratamento após o período de intervenção.

2.6 Avaliações. Em todos os momentos de avaliação, os pacientes e/ou seus responsáveis irão participar de uma entrevista semi-estruturada quando serão investigados aspectos relacionados ao status funcional do hábito intestinal e qualidade de vida. Essas entrevistas serão conduzidas por uma mesma equipe e terão duração aproximada de 40 minutos. Serão aplicados os seguintes instrumentos de avaliação: - Questionário dirigido para avaliação do estado clínico atual; Escore de Templeton & Ditesheim (1985) para avaliação da incontinência fecal; - Escala de Bristol modificada para crianças (mBSFS-C) para análise da consistência das fezes; Bowel Function Score (BF-S) ; Índice de continência fecal; Questionários PEDs QL 4.0 e QQVCFCA para avaliação de qualidade de vida. Questionário dirigido para avaliação da aplicabilidade das sessões domiciliares diárias de PTNS.

Objetivo da Pesquisa:

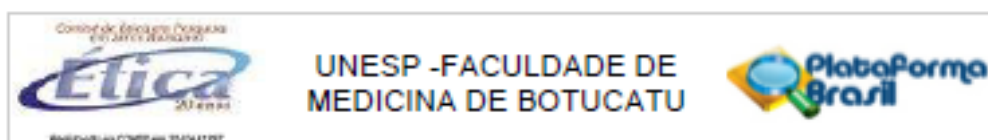
Avaliar a aplicabilidade e os resultados clínicos da PTNS no tratamento de crianças com constipação Intestinal Intratável.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos relacionados a possibilidade de desconforto local durante a aplicação da eletroestimulação transcutânea e à confidencialidade da identidade dos pacientes, sendo proposta a garantia do sigilo a identidade em eventuais publicações e apresentações científicas. Benefícios: A possibilidade de melhorar os sintomas de constipação Intestinal, como por exemplo, o aumento do número de evacuações e a diminuição da dor e do esforço para evacuar.

| | |
|----------------------------------|--------------------------|
| Endereço: Chácara Butignoli, s/n | CEP: 18.618-070 |
| Bairro: Rubião Junior | |
| UF: SP | Município: BOTUCATU |
| Telefone: (14)3880-1600 | E-mail: cep@fmb.unesp.br |

Página 03 de 05



Continuação do Parecer: 2.420.898

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto apresenta boa justificativa teórica para sua realização. Os objetivos são claros e a metodologia está bem detalhada.

É um estudo de intervenção, porém a terapêutica proposta já é utilizada como opção para casos selecionados, carecendo, segundo os autores, de mais estudos que mostrem sua aplicabilidade e resolutividade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos e declarações foram anexados, incluindo Termos de Assentimento e TCLEs direcionados aos pais e aos maiores de 12 anos.

Os termos são claros, de fácil compreensão e elucidativos.

Recomendações:

Recomendo que os autores esclareçam como será a logística de "empréstimo" dos equipamentos para eletroestimulação domiciliar, principalmente nos casos onde o tratamento for mantido após a descontinuação da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, sou de parecer favorável a aprovação do projeto, sem necessidade de envio à CONEP. Em relação à recomendação por mim feita, não acredito que isso tenha implicação ética limitante para a realização da pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

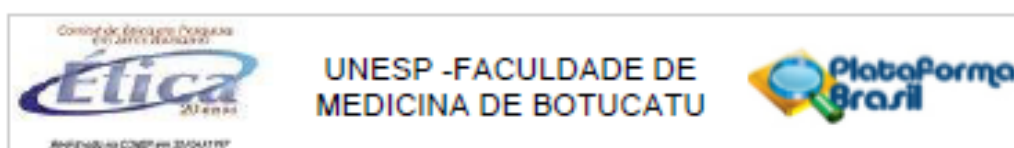
Conforme deliberação do Colegiado em reunião ordinária do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 04 dezembro de 2017, o projeto encontra-se APROVADO, sem necessidade de envio à CONEP.

O Comitê de Ética em Pesquisa, no entanto, informa que ao final da execução da pesquisa, seja enviado o "Relatório Final de Atividades", na forma de "Notificação", via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1809 E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.420.698

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|--|------------------------|--------------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PE_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_992129.pdf | 10/11/2017 12:52:12 | | Aceito |
| Outros | anuencia_instituic_rebeca.pdf | 10/11/2017 12:51:57 | Pedro Luiz Toledo de Amada Lourenção | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | T_assentimento.docx | 10/11/2017 12:51:11 | Pedro Luiz Toledo de Amada Lourenção | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_pais_maiores_12.docx | 10/11/2017 12:51:03 | Pedro Luiz Toledo de Amada Lourenção | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_pais_menores_11.docx | 10/11/2017 12:50:51 | Pedro Luiz Toledo de Amada Lourenção | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | projeto_rebeca.pdf | 10/11/2017 12:44:30 | Pedro Luiz Toledo de Amada Lourenção | Aceito |
| Folha de Rosto | folha_rosto_rebeca.Pdf | 10/11/2017 12:43:12 | Pedro Luiz Toledo de Amada Lourenção | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 07 de Dezembro de 2017

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-070
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 E-mail: cep@fmb.unesp.br

Página 05 de 05

Supplemental digital content – 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

CONVIDO, o Senhor (a), _____ responsável pelo(a) menor _____ para participar do Projeto de Pesquisa intitulado "Avaliação da aplicabilidade e dos resultados clínicos da Estimulação Elétrica Transcutânea do Nervo Tibial Posterior no tratamento de crianças com constipação intestinal intratável", que será desenvolvido por mim Rebeca Mayara Padilha Rego, Fisioterapeuta, com orientação do profissional Médico e Professor (a) Dr. Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção Lourenção, da Faculdade de Medicina de Botucatu -UNESP.

Nós estamos investigando a utilização de uma nova terapia para crianças com constipação intestinal grave, como é o caso do seu (ua) filho(a). Esta nova terapia acontece pela estimulação nervosa de um nervo da perna, que consegue estimular o intestino a funcionar melhor. Alguns estudos já demonstraram que esse tratamento pode ser eficaz, mas nós decidimos estudá-lo para conhecer melhor os seus possíveis resultados.

Se o(a) senhor(a) desejar participar do estudo, será preciso que o(a) senhor(a) e seu (ua) filho(a) compareçam para as avaliações agendadas, a cada 15 dias e que você aplique, em casa, a eletroestimulação nas duas pernas do(a) seu(ua) filho(a), por 30 minutos, todos os dias, em um período de 8 semanas. A criança, durante a estimulação da perna, não deve sentir dor, mas pode ser que apresente uma sensação parecida como se tivessem várias formiguinhas passando de um lado para o outro na perna. Antes de realizar essa estimulação em casa, você terá um treinamento e só fará a eletro estimulação em casa quando se sentir seguro o suficiente.

Será preciso, também, que uma semana antes de toda avaliação marcada, o(a) senhor(a) preencha um diário que vamos te fornecer, relacionado ao hábito intestinal da criança. São informações sobre frequência em que foi no banheiro, forma e consistência do cocô e episódios de perdas fecais. Eu entrarei em contato por telefone para recordá-lo (a) sobre o preenchimento e o (a) senhor (a) poderá entrar em contato com a equipe de pesquisa caso tenha alguma dúvida ou para relatar algum evento adverso. Em 3 das consultas que vocês vierem, durante o período do estudo, também serão necessários que o(a) senhor(a) e seu (ua) filho(a) respondam a algumas perguntas e preencham alguns questionários, relacionados a aspectos intestinais e sobre a qualidade de vida. Nestas 3 vezes, as consultas serão um pouco mais demoradas, e devem durar aproximadamente 30 minutos.

Solicito também seu consentimento para levantar o prontuário médico do seu filho (a) para coletar informações lá contidas como os sintomas mais comuns e os tratamentos que vem sendo realizados, referentes a consultas feitas anteriormente.

O benefício que seu filho (a) terá em participar será a possibilidade de melhorar os sintomas de constipação intestinal, como por exemplo, o aumento da frequência evacuatória

e a redução de dor ou dificuldade ao evacuar e melhora da qualidade de vida. Como se trata de uma pesquisa, não podemos garantir que este tratamento traga, com total certeza, esses benefícios. Ao término do estudo, se o(a) senhora (a) acharem que o tratamento está fazendo bem para a criança e quiserem continuar o tratamento, o tratamento será mantido até completar 6 meses de duração, e após este período, o quadro clínico será novamente reavaliado.

Fique ciente que a participação do seu filho neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirar a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do tratamento do seu filho(a).

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue ao Senhor (a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior - Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descrito:

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, **CONCORDO** que meu (minha) filho (a) participe de forma voluntária, estando ciente que todos os seus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, sem, no entanto, que a identidade minha e do(a) meu(inha) filho(a) seja revelada.

Botucatu, _____/_____/_____

Pesquisador

Responsável pelo Participante da Pesquisa

Rebeca Mayara Padilha Rego

Endereço: Departamento de Cirurgia e Ortopedia - Anexo Verde - 3º andar. Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP. Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n. Bairro: UNESP - Campus de Botucatu. CEP: 18618-687 - Botucatu, SP

Telefone: (14) 3880-1703

Email: rebecamayara.fisio@gmail.com

Orientador: Prof. Dr. Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção

Endereço: Departamento de Cirurgia e Ortopedia - Anexo Verde - 3º andar. Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP. Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n. Bairro: UNESP - Campus de Botucatu. CEP: 18618-687 - Botucatu, SP

Telefone: (14) 3880-1703

Email: lourencao@fmb.unesp.br

Supplemental digital content – 3

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE)

RESOLUÇÃO 466/2012

Para menores entre 12 a 17 anos/11meses e 29 dias.

CONVIDO, você, _____ para participar do Projeto de Pesquisa intitulado "Avaliação da aplicabilidade e dos resultados clínicos da Estimulação Elétrica Transcutânea do Nervo Tibial Posterior no tratamento de crianças com constipação intestinal intratável", que será desenvolvido por mim Rebeca Mayara Padilha Rego, Fisioterapeuta, com orientação do profissional Médico e Professor (a) Dr. Pedro Lourenção da Faculdade de Medicina de Botucatu -UNESP.

Caso concorde em participar da pesquisa você deverá assinar este Termo de Assentimento e seu Representante Legal assinará o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participantes de pesquisa entre 11 a 17 anos/11/meses e 29 dias.

Nós estamos investigando a utilização de uma nova terapia para pessoas com constipação intestinal grave, como você. Esta nova terapia acontece pela estimulação nervosa de um nervo da perna, que consegue estimular o intestino a funcionar melhor. Alguns estudos já demonstraram que esse tratamento pode ser eficaz, mas nós decidimos estudá-lo para conhecer melhor os seus possíveis resultados.

Se você desejar participar do estudo, será preciso que você compareça, acompanhado por seu(ua) responsável, para as avaliações agendadas, a cada 15 dias e que você aplique, em casa, a eletroestimulação nas suas duas pernas por 30 minutos, todos os dias, em um período de 8 semanas. Durante a estimulação da perna você não deverá sentir dor, mas pode ser que você sinta uma sensação parecida como se tivessem varias formiguinhas passando de um lado para o outro na sua perna. Antes de realizar essa estimulação em casa, você e seu (ua) responsável terão um treinamento e só irão iniciar a eletro estimulação em casa quando se sentirem seguros para isso.

Será preciso, também, que uma semana antes de toda avaliação marcada, vocês preencham um diário que vamos te fornecer, relacionado ao seu hábito intestinal. São informações sobre o número de vezes que você está fazendo cocô, a forma e a consistência do cocô e episódios de perdas fecais. Eu entrarei em contato por telefone para recordá-los (a) sobre o preenchimento e o você e seu(ua) responsável poderão entrar em contato com a equipe de pesquisa caso tenha alguma duvida ou para relatar algum evento adverso. Em 3 das consultas que vocês vierem, durante o

período do estudo, também serão necessários que vocês respondam a algumas perguntas e preencham alguns questionários, relacionados a aspectos intestinais e sobre a qualidade de vida. Nestas 3 vezes, as consultas serão um pouco mais demoradas, e devem durar aproximadamente 30 minutos.

Solicito também seu consentimento para levantar dados do seu prontuário médico para coletar informações lá contidas, como os sintomas mais comuns e os tratamentos que vem sendo realizados, referentes a consultas feitas anteriormente.

O benefício que você terá em participar será a possibilidade de melhorar os seus sintomas de constipação intestinal, como por exemplo, o aumento do número de vezes que você faz cocô e a diminuição da dor e do esforço para evacuar. Como se trata de uma pesquisa, não podemos garantir que este tratamento traga, com total certeza, esses benefícios. Ao término do estudo, se você e seu(a) responsável acharem que o tratamento está fazendo bem para você e quiserem continuar o tratamento, o tratamento será mantido até completar 6 meses de duração, e após este período, o quadro clínico será novamente reavaliado.

Fique ciente, que a participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirar a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do tratamento, ou qualquer outra atividade em que você esteja participando.

Este Termo de Assentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue a você devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior - Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descrito:

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, **CONCORDO** em participar de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardos através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados e revistas científicas, sem que a minha identidade seja revelada.

Botucatu, _____/_____/_____

Pesquisador

Participante da Pesquisa

Rebeca Mayara Padilha Rego

Endereço: Departamento de Cirurgia e Ortopedia - Anexo Verde - 3º andar. Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP. Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n. Bairro: UNESP - Campus de Botucatu. CEP: 18618-687 - Botucatu, SP

Telefone: (14) 3880-1703

Email: rebecamayara.fisio@gmail.com

Orientador: Prof. Dr. Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção

Endereço: Departamento de Cirurgia e Ortopedia - Anexo Verde - 3º andar. Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP. Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n. Bairro: UNESP - Campus de Botucatu. CEP: 18618-687 - Botucatu, SP

Telefone: (14) 3880-1703

Email: lourencao@fmb.unesp.br

Supplemental digital content – 4

modified Bristol Stool Form Scale for Children – m-BSFS-C



- Chumpitazi BP, Lane MM, Czyzewski DI, Weidler EM, Swank PR, Shulman RJ. Creation and initial evaluation of a stool form scale for children. *J Pediatr.* 2010;157: 594-597.
- Lane MM, Czyzewski DI, Chumpitazi BP, Shulman RJ. Reliability and validity of a modified Bristol Stool Form Scale for children. *J Pediatr.* 2011;159:437-441.
- Jozala DR, Oliveira ISF, Ortolan EVP, et al. Brazilian Portuguese translation, cross-cultural adaptation and reproducibility assessment of the modified Bristol Stool Form Scale for children. *J Pediatr (Rio J).* 2018 Mar 15. pii: S0021-7557(17)31151-8.

Supplemental digital content – 5

Bowel Function Score

| Factor | Score Given |
|--|-------------|
| Ability to hold back defecation | |
| Always | 3 |
| Problems <1/week | 2 |
| Weekly problems | 1 |
| No voluntary control | 0 |
| Feels the urge to defecate | |
| Always | 3 |
| Most of the time | 2 |
| Uncertain | 1 |
| Absent | 0 |
| Frequency of defecation | |
| Every other day—twice a day | 2 |
| More often | 1 |
| Less often | 1 |
| Soiling | |
| Never | 3 |
| Staining <1/week, no change of underwear required | 2 |
| Frequent staining/soiling, change of underwear required | 1 |
| Daily soiling, requires protective aids | 0 |
| Accidents | |
| Never | 3 |
| Less than 1/week | 2 |
| Weekly accidents, often requires protective aids | 1 |
| Daily, protective aids required day and night | 0 |
| Constipation | |
| No constipation | 3 |
| Manageable with diet | 2 |
| Manageable with laxatives | 1 |
| Manageable with enemas | 0 |
| Social problems | |
| No social problems | 3 |
| Sometimes (foul odors) | 2 |
| Problems causing restrictions of social life | 1 |
| Major social/psychological problems | 0 |

Adapted from

Jarvi K, Laitakari EM, Koivusalo A, Rintala RJ, Pakarinen MP. Bowel function and gastrointestinal quality of life among adults operated for Hirschsprung disease during childhood: a population-based study. *Ann Surg.* 2010; 252(6):977-981.

Supplemental digital content – 6

Fecal Continence Index (FCI) questionnaire.

| | |
|--|--|
| <p>A. <u>Identification</u></p> <p>Name: _____</p> <p>Address: _____ Neighborhood: _____ City: _____</p> <p>State: _____ Postal Code: _____</p> <p>Telephone numbers: _____</p> <p>B. <u>Introduction</u></p> <p>1. Who is answering?</p> <p>a) Self;</p> <p>b) Assisted by another person;</p> <p>c) Answered by another person.</p> <p>2. Current age: ___ Gender: _____</p> <p>3. What is your main activity?</p> <p>a) Student.</p> <p>a. In what grade are you? _____</p> <p>b) Worker.</p> <p>4. In the past, you have had a surgery to correct an intestinal malformation. In addition to this problem, have you had any other health problem that required medical treatment or surgery? If yes, which one(s)? _____</p> <p>5. Do these other problems still cause you difficulties? If yes, which one(s)? _____</p> <p>C. <u>Control of bowel movements (stool)</u></p> <p>Some patients with intestinal malformations may have difficulty in controlling bowel movements (stool) even after undergoing surgical correction. Our objective is to understand, through this questionnaire, if your intestine troubles you and how often. If you experience the problem mentioned in this question, but not because of difficulty with bowel movements, please leave the answer blank.</p> <p>1. How often do you evacuate in a toilet in a full day (24 hours)? _____</p> <p>2. At night, after going to bed, how often do you need to get up due to bowel movements? _____</p> | <p>3. In a full day (24 hours), how often do you need to change clothes, boxers or panties because they are soiled with feces? _____. If you do not soil your clothes every day, how many times per week or per month does this happen? _____</p> <p>4. If you need to leave or have an appointment, which of the following alternative(s) do you usually follow to stay clean?</p> <p>a) Use a liner, diaper, or change into extra clothes.</p> <p>b) Use an enema and/or avoid eating before leaving.</p> <p>c) Go to the toilet before leaving.</p> <p>d) I do not make any preparation before leaving.</p> <p>5. If you have time and are willing to do all of the preparations before leaving, what is the result?</p> <p>a) Stay clean for over 4 hours.</p> <p>b) Stay clean up to 4 hours.</p> <p>c) Preparation does not help because I soil myself unintentionally.</p> <p>6. Do you usually have diarrhea? How often?</p> <p>a) Every week.</p> <p>b) 1 to 2 times per month.</p> <p>c) Never.</p> <p>7. How often are you constipated, going days without a bowel movement, with stool forming hard balls in the belly that require removal through maneuvers in the anus?</p> <p>d) Every week.</p> <p>e) 1 time per month.</p> <p>f) Never.</p> <p>8. Check the care you take regularly in your routine to improve bowel function:</p> <p>a) Do not eat certain foods because they cause me harm.</p> <p>b) Eat at regular times in order to go to the toilet after meals.</p> <p>c) Give myself an enema.</p> <p>d) Take medications. Which one(s)? _____</p> |
|--|--|

-Tannuri AC, Ferreira MA, Mathias AL, Tannuri U. Long-term results of the Duhamel technique are superior to those of the transanal pullthrough: A study of fecal continence and quality of life. *J Pediatr Surg.* 2017 Mar;52(3):449-453.

-Mathias AL, Tannuri AC, Ferreira MA, Santos MM, Tannuri U. Validation of questionnaires to assess quality of life related to fecal incontinence in children with anorectal malformations and Hirschsprung's disease. *Rev Paul Pediatr.* 2016 Jan-Mar;34(1):99-105.

Supplemental digital content – 7

Assessment of Quality of Life in Children and Adolescents with Fecal Incontinence (AQLCAFI).

A. Individual and social questions

Below, we will ask other questions to determine if your bowel function bothers you and how often it bothers you. If this complaint exists but it is not because of poor bowel function, please leave the question blank.

| | Almost always | Sometimes | Rarely | Never |
|--|------------------|-----------|--------|-----------|
| 1 When I am away from home, I try to stay near the bathroom | | | | |
| 2 I avoid visiting my friends | | | | |
| 3 I am not often invited to parties or to go on trips | | | | |
| 4 I avoid spending the night away from home | | | | |
| 5 I fear that people may smell feces or flatus | | | | |
| 6 I would rather stay home than go out | | | | |
| 7 I avoid eating out | | | | |
| 8 I am unable to participate in activities with my friends | | | | |
| 9 I avoid talking about the problem with others | | | | |
| 10 I need to plan my activities according to my bowel function | | | | |
| 11 It impairs my school performance | | | | |
| 12 It affects my professional work | | | | |
| 13 I release stool without noticing | | | | |
| 14 I prefer for people not to be aware of my problem | | | | |
| 15 It hinders the practice of sports | | | | |
| 16 I avoid traveling | | | | |
| 17 I have a difficult time making friends | | | | |
| 18 I worry about accidents with feces | | | | |
| 19 Leaving home worries me | | | | |
| 20 I stop doing the things I like | | | | |
| 21 I feel that I cannot control my bowel movements | | | | |
| | Poor | Fair | Good | Excellent |
| 22 In general, you think your health is: | | | | |
| 23 How would you rate your bowel function? | | | | |
| 24 In your case, if it was indicated, would you accept other forms of treatment or surgeries to improve your bowel function? | | | | |

-Tannuri AC, Ferreira MA, Mathias AL, Tannuri U. Long-term results of the Duhamel technique are superior to those of the transanal pullthrough: A study of fecal continence and quality of life. *J Pediatr Surg.* 2017 Mar;52(3):449-453.

- Mathias AL, Tannuri AC, Ferreira MA, Santos MM, Tannuri U. Validation of questionnaires to assess quality of life related to fecal incontinence in children with anorectal malformations and Hirschsprung's disease. *Rev Paul Pediatr.* 2016 Jan-Mar;34(1):99-105.

Supplemental digital content – 8



| |
|----------------|
| User agreement |
| Special Terms |

Mapi Research Trust, a non-for-profit organisation subject to the terms of the French law of 1st July 1901, registered in Carpentras under number 453 979 346, whose business address is 27 rue de la Villette, 69003 Lyon, France, hereafter referred to as "MRT" and the User, as defined herein, (each referred to singularly as a "Party" and/or collectively as the "Parties"), do hereby agree to the following User Agreement Special and General Terms:

Mapi Research Trust
 PROVIDE™
 27 rue de la Villette
 69003 Lyon
 France
 Phone: +33 (0)4 72 13 66 66

Recitals

The User acknowledges that it is subject to these Special Terms and to the General Terms of the Agreement, which are included in Appendix 1 to these Special Terms and fully incorporated herein by reference. Under the Agreement, the Questionnaire referenced herein is licensed, not sold, to the User by MRT for use only in accordance with the terms and conditions defined herein. MRT reserves all rights not expressly granted to the User.

The Parties, in these Special Terms, intend to detail the special conditions of their partnership.

The Parties intend that all capitalized terms in the Special Terms have the same definitions as those given in article 1 of the General Terms included in Appendix 1.

In this respect, the Parties have agreed as follows:

Article 1. Conditions Specific to the User

Section 1.01 Identification of the User

| | |
|------------------|---|
| User Name | Pedro Luiz Toledo de Amuda Lourenção |
| Legal Form | University/Hospital |
| Address | Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n Departamento de Cirurgia e Ortopedia 18618687 Botucatu |
| Country | Brazil |
| Email address | plourencao@gmail.com |
| Telephone number | +551438801703 |

Section 1.02 Identification of the Questionnaire

Pediatric Quality of Life Inventory™_UserAgreement_March2016_22.0

© Mapi Research Trust. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.



| | |
|-----------------------------------|--|
| Title | Pediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL™) |
| Author(s) | Varni JW |
| Owner | Varni James W, PhD |
| Copyright | Copyright © 1998 JW Varni, Ph.D. All rights reserved |
| Original bibliographic references | See Appendix 2 |

Article 2. Rights to Use

Section 2.01 Context of the Use of the Questionnaire

The User undertakes to only use the Questionnaire in the context of the Study as defined hereafter.

| | |
|---|--|
| Context of Use | Clinical project or study |
| Title | Evaluation of the initial impact of the transcutaneous Posterior Tibial Nerve Stimulation in children with intestinal constipation: protocol for an interventional study. |
| Disease or condition | intestinal constipation |
| Type of research | Clinical trial |
| Study/Protocol reference | The Brazilian Registry of Clinical Trials (Rebec) identifier for this study is RBR-344jq8, obtained on march 13, 2018 (Número do UTN: U1111-1207-5487), available at http://www.ensaiosclinicos.gov.br . |
| Number of patients expected | 28 |
| Number of submissions to the questionnaire for each patient | 1 |
| Term of clinical follow-up for each patient | Yes |
| Start | 04/2019 |
| End | 04/2020 |
| Mode of administration | Paper administration |

Section 2.02 Conditions for Use

The User undertakes to use the Questionnaire in accordance with the conditions for use defined hereafter.

(a) Rights transferred

Acting in the Owner's name, MRT transfers the following limited, non-exclusive rights, to the User (the "Limited Rights")

(i) to use the Questionnaire, only as part of the Study; this right is made up exclusively of the right to communicate it to the Beneficiaries only, free of charge, by any means of communication and by any means of remote distribution known or unknown to date, subject to respecting the conditions for use described hereafter; and

(ii) to reproduce the Questionnaire, only as part of the Study; this right is made up exclusively of the right to physically establish the Questionnaire or to have it physically established, on any paper, electronic, analog or digital medium, and in particular documents, articles, studies, observations, publications, websites whether or not protected by restricted access, CD, DVD, CD-ROM, hard disk, USB flash drive, for the Beneficiaries only and subject to respecting the conditions for use described hereafter; and

Pediatric Quality of Life Inventory™_UserAgreement_March2016_22.0

© Mapi Research Trust. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.



(iii) Should the Questionnaire not already have been translated into the language requested, the User is entitled to translate the Questionnaire or have it translated in this language, subject to informing MRT of the same beforehand by the signature of a Translation Agreement indicating the terms of it and to providing a copy of the translation thus obtained as soon as possible to MRT.

The User acknowledges and accepts that it is not entitled to amend, modify, condense, adapt, reorganise the Questionnaire on any medium whatsoever, in any way whatsoever, even minor, without MRT's prior specific written consent.

(b) Specific conditions for the Owner

The Owner has intended to transfer a part of the copyright on the Questionnaire and/or the Documentation to MRT in order to enable MRT to make it available to the User for the purpose of the Study, subject to the User respecting the following conditions:

User shall not modify, abridge, condense, translate, adapt, recast or transform the Questionnaire in any manner or form, including but not limited to any minor or significant change in wordings or organisation in the Questionnaire, without the prior written agreement of the Owner. If permission is granted, any improvements, modifications, or enhancements to the Questionnaire which may be conceived or developed, including translations and modules, shall become the property of the Owner.

The User therefore undertakes to respect these special terms.

(c) Specific conditions for the Questionnaire

- Use in Individual clinical practice or Research study / project

The User undertakes never to duplicate, transfer or publish the Questionnaire without indicating the Copyright Notice.

In the case of use of an electronic version of the Questionnaire in academic studies, the User undertakes to respect the following special obligations:

- In case of use of an IT Company (e-vendor), User shall check with Mapi Research Trust that IT Company has signed the necessary License Agreement with Mapi Research Trust before developing the electronic version of the Questionnaire
- Not modify the questionnaire (items and response scales, including the response scale numbers from 0-4)
- Cite the reference publications
- Insert the Owner's copyright notice on all pages/screens on which the Questionnaire will be presented and insert the Trademark information: PedsQL™, Copyright © 1998 JW Vami, Ph.D. All rights reserved.
- Mention the following information: "PedsQL™ contact information and permission to use: Mapi Research Trust, Lyon, France – Internet: <https://eprovide.mapi-trust.org> and www.pedsq.org/index.html"
- Submit the screenshots of all the Pages where the Questionnaire appears to Dr James W. Vami before release for approval and to check that the above-mentioned requirements have been respected.

In the case of use of an electronic version of the Questionnaire in commercial studies / projects, the User undertakes to respect the following special obligations:

User shall:

- In case of use of an IT Company (e-vendor), User shall check with Mapi Research Trust that IT Company has signed the necessary License Agreement with Mapi Research Trust before developing the electronic version of the Questionnaire
- Not modify the questionnaire (items and response scales, including the response scale numbers from 0-4)
- Cite the reference publications
- Insert the Owner's copyright notice on all pages/screens on which the Questionnaire will be presented and insert the Trademark information: PedsQL™, Copyright © 1998 JW Vami, Ph.D. All rights reserved.
- Mention the following information: "PedsQL™ contact information and permission to use: Mapi Research Trust, Lyon, France – Internet: <https://eprovide.mapi-trust.org> and www.pedsq.org/index.html"

Pediatric Quality of Life Inventory™_UserAgreement_March2016_22.0

© Mapi Research Trust. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.



- For the first migration of the Questionnaire (generally the original version) into a specific electronic device

- Review of screenshots:

After implementation of the Questionnaire into the device, the user/IT Company will generate screen captures (screenshots) of the original questionnaire as displayed in the device. These will be reviewed by Mapi to check that they are consistent with the original paper version in terms of presentation, content and completion except for specific instructions related to the electronic administration. Corrections that may be needed will be reported to the user/IT Company. In this case, screenshots after correction will be generated for another round of review by Mapi until all screenshots are approved.

Dr James W. Varni will review all approved screenshots for a final validation.

- Usability testing:

Usability testing is a methodology which aims to examine whether respondents are able to use a device and associated software as intended. Major issues of concern in usability testing typically include device complexity, navigation and response selection for example.

The objective of this investigation is to ensure that the electronic version of the questionnaire as included in the device meets usability criteria, focusing on functional aspects and respondents' understanding of instructions. Usability testing consists in interviews with patients where patients will complete the electronic version of the Questionnaire on the device and comment on their understanding of the instructions, ease of use and handiness of the device. A Usability testing report presenting results will be produced. If any changes are recommended, these will be implemented by the user/IT Company. If issues raised by respondents are rated as major, the user/IT Company may need to perform additional developments and another round of interviews may be needed.

Dr James W. Varni will review the changes suggested, if any, following the interviews.

The review of screenshots is mandatory. The usability testing is highly recommended by Mapi, however should the User and/or IT Company decide not to perform this step, Mapi Research Trust shall not be held responsible for any consequence and expense associated with this decision which shall remain the User and/or IT Company's sole liability.

The review of screenshots and usability testing, when and if performed, shall be performed exclusively by Mapi and shall be sponsored by the User.

The performance of the review of screenshots and usability testing will result in a certification of the electronic device original version of the Questionnaires by Mapi for future licenses.

- For the migration of other language versions of the Questionnaire on an existing certified specific electronic device

- Update version

After the electronic device original version of the Questionnaire is fully ready, the Questionnaire's language versions developed for paper administration will be updated to reflect the changes in wording of instructions implemented in the electronic device original version of the questionnaire.

Native speakers of the languages will reflect the changes made to the electronic device original version of the Questionnaire and will provide English equivalents of all changes made for Mapi's quality control.

- Review of screenshots:

Pediatric Quality of Life Inventory™_UserAgreement_March2016_22.0

© Mapi Research Trust. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.



After implementation of the Questionnaire into the device, the user/IT Company will generate screen captures (screenshots) of the original questionnaire as displayed in the device. These will be reviewed by Mapi to check that they are consistent with the original paper version in terms of presentation, content and completion except for specific instructions related to the electronic administration. Corrections that may be needed will be reported to the user/IT Company. In this case, screenshots after correction will be generated for another round of review by Mapi until all screenshots are approved.

The update of version and review of screenshots are mandatory. These steps shall be performed exclusively by Mapi and shall be sponsored by the User.

The performance of the update of version and review of screenshots will result in a certification of the electronic device language version of the Questionnaires by Mapi for future licenses.

- Use in a publication:

In the case of a publication, article, study or observation on paper or electronic format of the Questionnaire, the User undertakes to respect the following special obligations:

- not to include any full copy of the Questionnaire, but a version with the indication "sample copy, do not use without permission"
- to indicate the name and copyright notice of the Owner (PedsQL™, Copyright © 1998 JW Vami, Ph.D. All rights reserved)
- to include the reference publications of the Questionnaire
- to indicate the details of MRT for any information on the Questionnaire as follows: "PedsQL™ contact information and permission to use: Mapi Research Trust, Lyon, France. – Internet: <https://eprovide.mapi-trust.org> and www.pedsq.org "
- to provide MRT, as soon as possible, with a copy of any publication regarding the Questionnaire, for information purposes
- to submit the screenshots of all the Pages where the Questionnaire appears to MRT before release to check that the above-mentioned requirements have been respected.

- Use for dissemination or marketing:

In the case of use in a dissemination/marketing context:

- On a website with unrestricted access:

The publication of a copy of the PedsQL™ on a website with unrestricted access is not permitted.

- On a website with restricted access:

In the case of publication on a website with restricted access, the User may include a version of the Questionnaire that may be amended, subject to this version being protected by a sufficiently secure access to only allow the Beneficiaries to access it.

Article 3. Term

MRT transfers the Limited Rights to use the Questionnaire as from the date of delivery of the Questionnaire to the User and for the whole period of the Study.

Article 4. Beneficiaries

Pediatric Quality of Life Inventory™_UserAgreement_March2016_22.0

© Mapi Research Trust. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.



The Parties agree that the User may communicate the Questionnaire in accordance with the conditions defined above to the Beneficiaries involved in the Study only, in relation to the Study defined in section 2.01.

Article 5. Territories and Languages

MRT transfers the Limited Rights to use the Questionnaire on the following territories and in the languages indicated in the table below:

| Questionnaire | Language |
|-----------------------------|-----------------------|
| PedsQL™ Generic Core Scales | Portuguese for Brazil |

Article 6. Price and Payment Terms

The User undertakes in relation to MRT to pay the price owed in return for the availability of the Questionnaire, according to the prices set out below, depending on the languages requested and the costs of using the Questionnaire, in accordance with the terms and conditions described in section 6.02 of the General Terms included in Appendix 1.

Access to the Questionnaire in non-funded academic research and individual clinical practice is free of charge.

Agreed and acknowledged by

Pedro Luiz Toledo de Aruda Lourenção

21-Jan-2019

Appendix 1 to the Special Terms: User Agreement General Terms

User has read and accepted the Mapi's General Terms of the Agreement, which are available on MRT's website:
<https://eprovide.mapi-trust.org/user-agreement-general-terms>

Appendix 2 to the Special Terms: References

Generic Core Scales:

- Varni JW, et al. The PedsQL™: Measurement Model for the Pediatric Quality of Life Inventory. *Medical Care*, 1999; 37(2):126-139

Pediatric Quality of Life Inventory™_UserAgreement_March2016_22.0

© Mapi Research Trust. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.



- Varni, J.W., et al. The PedsQL™ 4.0: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Version 4.0 Generic Core Scales in healthy and patient populations. *Medical Care*, 2001; 39(8): 800-812.
- Varni, J.W., et al. (2002). The PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales: Sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making. *Journal of Behavioral Medicine*, 25, 175-193.
- Varni, J.W., et al. (2003). The PedsQL™ 4.0 as a pediatric population health measure: Feasibility, reliability, and validity. *Ambulatory Pediatrics*, 3, 329-341.
- Chan, K.S., Mangione-Smith, R., Burwinkle, T.M., Rosen, M., &&& Varni, J.W. (2005). The PedsQL™: Reliability and validity of the Short-Form Generic Core Scales and Asthma Module. *Medical Care*, 43, 256-265.
- Varni, J.W., &&& Limbers, C.A. (2009). The PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales Young Adult Version: Feasibility, reliability and validity in a university student population. *Journal of Health Psychology*, 14, 811-822.

Asthma Module:

- Varni, J.W., Burwinkle, T.M., Rapoff, M.A., Kamps, J.L., &&& Olson, N. The PedsQL™ in pediatric asthma: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Generic Core Scales and Asthma Module. *Journal of Behavioral Medicine*, 2004; 27:297-318.
- Chan, K.S., Mangione-Smith, R., Burwinkle, T.M., Rosen, M., &&& Varni, J.W. (2005). The PedsQL™: Reliability and validity of the Short-Form Generic Core Scales and Asthma Module. *Medical Care*, 43, 256-265.

Brain Tumor Module:

- Palmer, S.N., Meeske, K.A., Katz, E.R., Burwinke, T.M., &&& Varni, J.W. (2007). The PedsQL™ Brain Tumor Module: Initial reliability and validity. *Pediatric Blood and Cancer*, 49, 287-293.

Cancer Module:

- Varni, J.W., Burwinkle, T.M., Katz, E.R., Meeske, K., &&& Dickinson, P. The PedsQL™ in pediatric cancer: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module. *Cancer*, 2002; 94: 2090-2106.
- Robert RS, Paxton RJ, Palla SL, Yang G, Askins MA, Joy SE, Ater JL. Feasibility, reliability, and validity of the pediatric quality of life inventory™ generic core scales, cancer module, and multidimensional fatigue scale in long-term adult survivors of pediatric cancer. *Pediatric Blood &&& Cancer* 2012;59:703-707.

Cerebral Palsy Module:

Pediatric Quality of Life Inventory™_UserAgreement_March2016_22.0

© Mapi Research Trust. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.



- Varni JW, Burwinkle TM, Berrin SJ, Sherman SA, Artavia K, Malcarne VL, Chambers HG (2008). The PedsQL™ in Pediatric Cerebral Palsy: Reliability, Validity, and Sensitivity of the Generic Core Scales and Cerebral Palsy Module. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 48: 442-449.

Cardiac Module:

- Uzark, K., Jones, K., Burwinkle, T.M., &&& Varni, J.W. The Pediatric Quality of Life Inventory™ in children with heart disease. *Progress in Pediatric Cardiology*, 2003; 18:141-148.
- Uzark, K., Jones, K., Slusher, J., Limbers, C.A., Burwinkle, T.M., &&& Varni, J.W. (2008). Quality of life in children with heart disease as perceived by children and parents. *Pediatrics*, 121, e1060-e1067.

Cognitive Functioning Scale:

- McCarthy, M.L., MacKenzie, E.J., Durbin, D.R., Aitken, M.E., Jaffe, K.M., Paidas, C.N. et al. (2005). The Pediatric Quality of Life Inventory: An evaluation of its reliability and validity for children with traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 86, 1901-1909.
- Varni, J.W., Burwinkle, T.M., Katz, E.R., Meeske, K., &&& Dickinson, P. (2002). The PedsQL™ in pediatric cancer: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module. *Cancer*, 94, 2090-2106.
- Varni, J.W., Limbers, C.A., Sorensen, L.G., Neighbors, K., Martz, K., Bucuvalas, J.C., &&& Alonso, E.M. (2011). PedsQL™ Cognitive Functioning Scale in pediatric liver transplant recipients: Feasibility, reliability and validity. *Quality of Life Research*, 20, 913-921.

Diabetes Module:

- Varni, J.W., Curtis, B.H., Abetz, L.N., Lasch, K.E., Piau, E.C., &&& Zeytoonjian, A.A. (2013). Content validity of the PedsQL™ 3.2 Diabetes Module in newly diagnosed patients with Type 1 Diabetes Mellitus ages 8-45. *Quality of Life Research*, 22, 2169-2181.
- Varni, J.W., Burwinkle, T.M., Jacobs, J.R., Gottschalk, M., Kaufman, F., &&& Jones, K.L. The PedsQL™ in Type 1 and Type 2 diabetes: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Generic Core Scales and Type 1 Diabetes Module. *Diabetes Care*, 2003; 26: 631-637.
- Nansel, T.R., Weisberg-Benchell, J., Wysocki, T., Laffel, L. &&& Anderson, B. (2008). Quality of life in children with Type 1 diabetes: A comparison of general and disease-specific measures and support for a unitary diabetes quality of life construct. *Diabetic Medicine*, 25, 1318-1323.
- Naughton, M.J., Ruggiero, A.M., Lawrence, J.M., Imperatore, G., Klingensmith, G.J., Waitzfelder, B., McKeown, R.E., Standiford, D.A., Liese, A.D., &&& Loots, B. (2008). Health-related quality of life of children and adolescents with type 1 or type 2 diabetes mellitus: SEARCH for Diabetes In Youth Study. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 162, 649-657.

- Hilliard, M.E., Lawrence, J.M., Modi, A.C., Anderson, A., Crume, T., Dolan, L.M., Merchant, A.T., Yi-Frazier, J.P.,

Pediatric Quality of Life Inventory™_UserAgreement_March2016_22.0

© Mapi Research Trust. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.



&amp; Hood, K.K. (2013). Identification of minimal clinically important difference scores of the Pediatric Quality of Life Inventory in children, adolescents, and young adults with Type 1 and Type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 36, 1891–1897.

Duchenne Muscular Dystrophy Module:

- Uzark, K., King, E., Cripe, L., Spicer, R., Sage, J., Kinnett, K., Wong, B., Pratt, J., &amp; Vami, J.W. (2012). Health-related quality of life in children and adolescents with Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics*, 130, e1559-e1566.

-

End Stage Renal Disease Module:

- Goldstein, S.L., Graham, N., Warady, B.A., Seikaly, M., McDonald, R., Burwinkle, T.M., Limbers, C.A., &amp; Vami, J.W. (2008). Measuring health-related quality of life in children with ESRD: Performance of the Generic and ESRD-Specific Instrument of the Pediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL™). *American Journal of Kidney Diseases*, 51, 285-297.

Eosinophilic Esophagitis:

- Franciosi, J.P., Hommel, K.A., Bendo, C.B., King, E.C., Collins, M.H., Eby, M.D., Marsolo, K., Abonia, J.P., von Tiehl, K.F., Putnam, P.E., Greenler, A.J., Greenberg, A.B., Bryson, R.A., Davis, C.M., Olive, A.P., Gupta, S.K., Erwin, E.A., Klinnert, M.D., Spergel, J.M., Denham, J.M., Furuta, G.T., Rothenberg, M.E., &amp; Vami, J.W. (2013). PedsQL™ Eosinophilic Esophagitis Module: Feasibility, reliability and validity. *Journal of Pediatric Gastroenterology &amp; Nutrition*, 57, 57-66.

- Franciosi, J.P., Hommel, K.A., Greenberg, A.B., Debrosse, C.W., Greenler, A.J., Abonia, J.P., Rothenberg, M.E., &amp; Vami, J.W. (2012). Development of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Eosinophilic Esophagitis Module items: Qualitative methods. *BMC Gastroenterology*, 12:135, 1-8.

- Franciosi, J.P., Hommel, K.A., Debrosse, C.W., Greenberg, A.B., Greenler, A.J., Abonia, J.P., Rothenberg, M.E., &amp; Vami, J.W. (2012). Quality of life in paediatric eosinophilic oesophagitis: What is important to patients? *Child: Care, Health and Development*, 38, 477–483.

Family impact Module:

- Vami, J.W., Sherman, S.A., Burwinkle, T.M., Dickinson, P.E., &amp; Dixon, P. (2004). The PedsQL™ Family Impact Module: Preliminary reliability and validity. *Health and Quality of Life Outcomes*; 2 (55), 1-6.

- Medrano, G.R., Berlin, K.S., &amp; Davies, W.H. (2013). Utility of the PedsQL™ Family Impact Module: Assessing the psychometric properties in a community sample. *Quality of Life Research*. 22, 2899-2907.

- Jiang, X., Sun, L., Wang, B., Yang, X., Shang, L., &amp; Zhang, Y. (2013). Health-related quality of life among

Pediatric Quality of Life Inventory™_UserAgreement_March2016_22.0

© Mapi Research Trust. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.



children with recurrent respiratory tract infections in Xi'an, China. *PLoS One*, 8(2): e56945.

- Mano, K.E., Khan, K.A., Ladwig, R.J., & Weisman, S.J. (2011). The impact of pediatric chronic pain on parents' health-related quality of life and family functioning: Reliability and validity of the PedsQL 4.0 Family Impact Module. *Journal of Pediatric Psychology*, 36, 517-527.

Gastrointestinal Symptoms Module:

- Varni, J.W., Bendo, C.B., Denham, J., Shulman, R.J., Self, M.M., Neigut, D.A., Nurko S., Patel, A.S, Franciosi, J.P., Saps, M., Verga, B., Smith, A., Yeckes, A., Heinz, N., Langseder, A., Saeed, S., Zacur, G.M., & Pohl, J.F. (in press). PedsQL™ Gastrointestinal Symptoms Module: Feasibility, reliability, and validity. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*.

- Varni, J.W., Bendo, C.B., Denham, J., Shulman, R.J., Self, M.M., Neigut, D.A., Nurko, S., Patel, A.S, Franciosi, J.P., Saps, M., Yeckes, A., Langseder, A., Saeed, S., & Pohl, J.F. (in press). PedsQL™ Gastrointestinal Symptoms Scales and Gastrointestinal Worry Scales in pediatric patients with functional and organic gastrointestinal diseases in comparison to healthy controls. *Quality of Life Research*.

- Varni, J.W., Kay, M.T., Limbers, C.A., Franciosi, J.P., & Pohl, J.F. (2012). PedsQL™ Gastrointestinal Symptoms Module item development: Qualitative methods. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 54, 664-671.

Gastrointestinal Symptoms Scales:

- Varni, J.W., Bendo, C.B., Denham, J., Shulman, R.J., Self, M.M., Neigut, D.A., Nurko S., Patel, A.S, Franciosi, J.P., Saps, M., Verga, B., Smith, A., Yeckes, A., Heinz, N., Langseder, A., Saeed, S., Zacur, G.M., & Pohl, J.F. (2014). PedsQL™ Gastrointestinal Symptoms Module: Feasibility, reliability, and validity. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 59, 347-355.

- Varni, J.W., Bendo, C.B., Denham, J., Shulman, R.J., Self, M.M., Neigut, D.A., Nurko, S., Patel, A.S, Franciosi, J.P., Saps, M., Yeckes, A., Langseder, A., Saeed, S., & Pohl, J.F. (in press). PedsQL™ Gastrointestinal Symptoms Scales and Gastrointestinal Worry Scales in pediatric patients with functional and organic gastrointestinal diseases in comparison to healthy controls. *Quality of Life Research*.

- Varni, J.W., Kay, M.T., Limbers, C.A., Franciosi, J.P., & Pohl, J.F. (2012). PedsQL™ Gastrointestinal Symptoms Module item development: Qualitative methods. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 54, 664-671.

General Well-Being Scale:

- Varni, J.W., Seid, M., & Kurtin, P.S. (1999). Pediatric health-related quality of life measurement technology: A guide for health care decision makes. *Journal of Clinical Outcomes Management*, 6, 33-40.

- Hallstrand, T.S., Curtis, J.R., Aitken, M.L., & Sullivan, S.D. (2003). Quality of life in adolescents with mild asthma. *Pediatric Pulmonology*, 36, 536-543.

Pediatric Quality of Life Inventory™_UserAgreement_March2016_22.0

© Mapi Research Trust. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.



Healthcare Satisfaction Generic Module:

- Varni, J.W., Burwinkle, T.M., Dickinson, P., Sherman, S.A., Dixon, P., Ervice, J.A., Leyden, P.A. & Sadler, B.L. (2004). Evaluation of the built environment at a Children's Convalescent Hospital: Development of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Parent and Staff Satisfaction Measures for pediatric health care facilities. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 2004; 25:10-25.
- Li, J., Yuan, L., Wu, Y., Luan, Y., & Hao, Y. (2013). The Chinese version of the Pediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL™) healthcare satisfaction generic module (version 3.0): Psychometric evaluation. *Health and Quality of Life Outcomes*, 11(1):113.
- de Souza, F.M., Molina, J., Terrieri, M.T., Hilário, M.O., & Len, CA. (2012). Reliability of the Pediatric Quality of Life Inventory - Healthcare Satisfaction Generic Module 3.0 version for the assessment of the quality of care of children with chronic diseases. *Journal of Pediatrics (Rio J)*, 88, 54-60.

Health Care Satisfaction Module specific for Hematology/Oncology:

- Varni, J.W., Quiggins, D.J.L., & Ayala, G.X. (2000). Development of the Pediatric Hematology/Oncology Parent Satisfaction survey. *Children's Health Care*, 29, 243-255.

Infant Scales:

- Varni, J.W., Limbers, C.A., Neighbors, K., Schulz, K., Lieu, J.E.C., Heffer, R.W., Tuzinkiewicz, K., Mangione-Smith, R., Zimmerman, J.J., & Alonso, E.M. (2011). The PedsQL™ Infant Scales: Feasibility, internal consistency reliability and validity in healthy and ill infants. *Quality of Life Research*, 20, 45-55.
- Grindler, D.J., Blank, S.J., Schulz, K.A., Witsell, D.L., & Lieu, J.E. (2014). Impact of otitis media severity on children's quality of life. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 151, 333-340.
- Bell, N., Kruse, S., Simons, R.K., & Brussoni, M. (2014). A spatial analysis of functional outcomes and quality of life outcomes after pediatric injury. *Injury Epidemiology*, 1:16, 1-10.

Multidimensional Fatigue Scale:

- Varni, J.W., Burwinkle, T.M., Katz, E.R., Meeske, K., & Dickinson, P. (2002). The PedsQL™ in pediatric cancer: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module. *Cancer*, 94, 2090-2106.
- Varni, J. W., Beaujean, A., & Limbers, C. A. (2013). Factorial invariance of pediatric patient self-reported fatigue across age and gender: A multigroup confirmatory factor analysis approach utilizing the PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale. *Quality of Life Research*, 22, 2581-2594.
- Varni, J.W., Burwinkle, T.M., & Szer, I.S. (2004). The PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale in

Pediatric Quality of Life Inventory™_UserAgreement_March2016_22.0

© Mapi Research Trust. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.



pediatric rheumatology: Reliability and validity. *Journal of Rheumatology*; 31, 2494-2500.

- Varni, J.W., & Limbers, C.A. (2008). The PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale in young adults: Feasibility, reliability and validity in a university student population. *Quality of Life Research*, 17, 105-114.
- Panepinto, J.A., Torres, S., Bendo, C.B., McCavit, T.L., Dinu, B., Sherman-Bien, S., Bemrich-Stolz, C., & Varni, J.W. (2014). PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale in sickle cell disease: Feasibility, reliability and validity. *Pediatric Blood & Cancer*, 61, 171-177.

Neurofibromatosis Type 1 Module:

- Nutakki, K., Hingtgen, C.M., Monahan, P., Varni, J.W., & Swigonski, N.L. (2013). Development of the adult PedsQL™ Neurofibromatosis Type 1 Module: Initial feasibility, reliability and validity. *Health and Quality of Life Outcomes*, 11:21, 1-9

Neuromuscular Module:

- Iannaccone, S.T., Hynan, L.S., Morton, A., Buchanan, R., Limbers, C.A., & Varni, J.W. (2009). The PedsQL™ in pediatric patients with Spinal Muscular Atrophy: Feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Generic Core Scales and Neuromuscular Module. *Neuromuscular Disorders*, 19, 805-812.
- Davis, S.E., Hynan, L.S., Limbers, C.A., Andersen, C.M., Greene, M.C., Varni, J.W., & Iannaccone, S.T. (2010). The PedsQL™ in pediatric patients with Duchenne Muscular Dystrophy: Feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Neuromuscular Module and Generic Core Scales. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*, 11, 97-109.

Oral Health Scale:

- Steele, M.M., Steele, R.G., & Varni, J.W. (2009). Reliability and validity of the PedsQL™ Oral Health Scale: Measuring the relationship between child oral health and health-related quality of life. *Children's Health Care*, 38, 228-224.

Pediatric Pain Coping Inventory™:

- Varni, J.W., Waldron, S.A., Gragg, R.A., Rapoff, M.A., Bernstein, B.H., Lindsley, C.B., & Newcomb, M.D. (1996). Development of the Waldron/Varni Pediatric Pain Coping Inventory. *Pain*, 67, 141-150.

Pediatric Pain Questionnaire:

- Varni, J.W., Thompson, K.L., & Hanson, V. (1987). The Varni/Thompson Pediatric Pain Questionnaire: I. Chronic musculoskeletal pain in juvenile rheumatoid arthritis. *Pain*, 28, 27-38.

Pediatric Quality of Life Inventory™_UserAgreement_March2016_22.0

© Mapi Research Trust. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.



Present Functioning Visual Analogue Scales:

- Sherman, S.A., Eisen, S., Burwinkle, T.M., &&& Varni, J.W. (2008). The PedsQL™ Present Functioning Visual Analogue Scales: Preliminary reliability and validity. *Health and Quality of Life Outcomes*, 4:75, 1-10.

Sickle Cell Disease Module:

- Panepinto, J.A., Torres, S., Bendo, C.B., McCavit, T.L., Dinu, B., Sherman-Bien, S., Bemrich-Stolz, C., &&& Varni, J.W. (2013). PedsQL™ Sickle Cell Disease Module: Feasibility, reliability and validity. *Pediatric Blood &&& Cancer*, 60, 1338-1344.
- Panepinto, J.A., Torres, S., &&& Varni, J.W. (2012). Development of the PedsQL™ Sickle Cell Disease Module items: Qualitative methods. *Quality of Life Research*, 21, 341-357.

Stem Cell Transplant Module:

- Lawitschka, A., Güdū, E.D., Varni, J.W., Putz, M., Wolff, D., Pavletic, S., Greinix, H., Peters, C., &&& Felder-Puig, R. (2014). Health-related quality of life in pediatric patients after allogeneic SCT: Development of the PedsQL™ Stem Cell Transplant Module and results of a pilot study. *Bone Marrow Transplantation*, 49, 1093-1097.

Rheumatology Module:

- Varni, J.W., Seid, M., Knight, T.S., Burwinkle, T.M., Brown, J., &&& Szer, I.S. (2002). The PedsQL™ in pediatric rheumatology: Reliability, validity, and responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Generic Core Scales and Rheumatology Module. *Arthritis and Rheumatism*, 2002; 46: 714-725.

Transplant Module:

- Weissberg-Benchell, J., Zielinski, T.E., Rodgers, S., Greenley, R.N., Askenazi, D., Goldstein, S.L., Fredericks, E.M., McDiarmid, S., Williams, L., Limbers, C.A., Tuzinkiewicz, K., Lerret, S., Alonso, E.M., &&& Varni, J.W. (2010). Pediatric health-related quality of life: Feasibility, reliability and validity of the PedsQL™ Transplant Module. *American Journal of Transplantation*, 10, 1677-1685.

Pediatric Quality of Life Inventory™_UserAgreement_March2016_22.0

© Mapi Research Trust. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.

Supplemental digital content - 9

Rego et al. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in children and adolescents with functional constipation: a protocol for an interventional study.



SPIRIT 2013 Checklist: Recommended items to address in a clinical trial protocol and related documents*

| Section/item | Item No | Description | Addressed on page number |
|-----------------------------------|---------|--|--------------------------|
| Administrative information | | | |
| Title | 1 | Descriptive title identifying the study design, population, interventions, and, if applicable, trial acronym | _____1_____ |
| Trial registration | 2a | Trial identifier and registry name. If not yet registered, name of intended registry | _____1_____ |
| | 2b | All items from the World Health Organization Trial Registration Data Set | _____5_____ |
| Protocol version | 3 | Date and version identifier | _____1_____ |
| Funding | 4 | Sources and types of financial, material, and other support | _____1_____ |
| Roles and | 5a | Names, affiliations, and roles of protocol contributors | _____1_____ |

| | | | |
|------------------|----|--|---------------|
| responsibilities | 5b | Name and contact information for the trial sponsor | _____N/A_____ |
| | 5c | Role of study sponsor and funders, if any, in study design; collection, management, analysis, and interpretation of data; writing of the report; and the decision to submit the report for publication, including whether they will have ultimate authority over any of these activities | _____N/A_____ |
| | 5d | Composition, roles, and responsibilities of the coordinating centre, steering committee, endpoint adjudication committee, data management team, and other individuals or groups overseeing the trial, if applicable (see Item 21a for data monitoring committee) | _____N/A_____ |

Introduction

| | | | |
|--------------------------|----|---|-----------------|
| Background and rationale | 6a | Description of research question and justification for undertaking the trial, including summary of relevant studies (published and unpublished) examining benefits and harms for each intervention | _____3,4,5_____ |
| | 6b | Explanation for choice of comparators | _____4,5_____ |
| Objectives | 7 | Specific objectives or hypotheses | _____5_____ |
| Trial design | 8 | Description of trial design including type of trial (eg, parallel group, crossover, factorial, single group), allocation ratio, and framework (eg, superiority, equivalence, noninferiority, exploratory) | _____5_____ |

Methods: Participants, interventions, and outcomes

| | | | |
|---------------|---|--|-------------|
| Study setting | 9 | Description of study settings (eg, community clinic, academic hospital) and list of countries where data will be collected. Reference to where list of study sites can be obtained | _____5_____ |
|---------------|---|--|-------------|

| | | | |
|----------------------|-----|--|------------------|
| Eligibility criteria | 10 | Inclusion and exclusion criteria for participants. If applicable, eligibility criteria for study centres and individuals who will perform the interventions (eg, surgeons, psychotherapists) | __6, table 1__ |
| Interventions | 11a | Interventions for each group with sufficient detail to allow replication, including how and when they will be administered | _____6,7_____ |
| | 11b | Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions for a given trial participant (eg, drug dose change in response to harms, participant request, or improving/worsening disease) | _____7_____ |
| | 11c | Strategies to improve adherence to intervention protocols, and any procedures for monitoring adherence (eg, drug tablet return, laboratory tests) | _____7_____ |
| | 11d | Relevant concomitant care and interventions that are permitted or prohibited during the trial | _____6,7_____ |
| Outcomes | 12 | Primary, secondary, and other outcomes, including the specific measurement variable (eg, systolic blood pressure), analysis metric (eg, change from baseline, final value, time to event), method of aggregation (eg, median, proportion), and time point for each outcome. Explanation of the clinical relevance of chosen efficacy and harm outcomes is strongly recommended | _____8_____ |
| Participant timeline | 13 | Time schedule of enrolment, interventions (including any run-ins and washouts), assessments, and visits for participants. A schematic diagram is highly recommended (see Figure) | _6,7,8,Figure 3_ |
| Sample size | 14 | Estimated number of participants needed to achieve study objectives and how it was determined, including clinical and statistical assumptions supporting any sample size calculations | _____6_____ |
| Recruitment | 15 | Strategies for achieving adequate participant enrolment to reach target sample size | _____6,7_____ |

Methods: Assignment of interventions (for controlled trials)

Allocation:

| | | | |
|----------------------------------|-----|--|-------------|
| Sequence generation | 16a | Method of generating the allocation sequence (eg, computer-generated random numbers), and list of any factors for stratification. To reduce predictability of a random sequence, details of any planned restriction (eg, blocking) should be provided in a separate document that is unavailable to those who enrol participants or assign interventions | ____N/A____ |
| Allocation concealment mechanism | 16b | Mechanism of implementing the allocation sequence (eg, central telephone; sequentially numbered, opaque, sealed envelopes), describing any steps to conceal the sequence until interventions are assigned | ____N/A____ |
| Implementation | 16c | Who will generate the allocation sequence, who will enrol participants, and who will assign participants to interventions | ____N/A____ |
| Blinding (masking) | 17a | Who will be blinded after assignment to interventions (eg, trial participants, care providers, outcome assessors, data analysts), and how | ____N/A____ |
| | 17b | If blinded, circumstances under which unblinding is permissible, and procedure for revealing a participant's allocated intervention during the trial | ____N/A____ |

Methods: Data collection, management, and analysis

| | | | |
|----------------------------|-----|--|-----------------|
| Data collection methods | 18a | Plans for assessment and collection of outcome, baseline, and other trial data, including any related processes to promote data quality (eg, duplicate measurements, training of assessors) and a description of study instruments (eg, questionnaires, laboratory tests) along with their reliability and validity, if known. Reference to where data collection forms can be found, if not in the protocol | _____6,7,8_____ |
| | 18b | Plans to promote participant retention and complete follow-up, including list of any outcome data to be collected for participants who discontinue or deviate from intervention protocols | _____7_____ |
| Data management | 19 | Plans for data entry, coding, security, and storage, including any related processes to promote data quality (eg, double data entry; range checks for data values). Reference to where details of data management procedures can be found, if not in the protocol | _____8_____ |
| Statistical methods | 20a | Statistical methods for analysing primary and secondary outcomes. Reference to where other details of the statistical analysis plan can be found, if not in the protocol | _____8,9_____ |
| | 20b | Methods for any additional analyses (eg, subgroup and adjusted analyses) | _____8,9_____ |
| | 20c | Definition of analysis population relating to protocol non-adherence (eg, as randomised analysis), and any statistical methods to handle missing data (eg, multiple imputation) | _____N/A_____ |
| Methods: Monitoring | | | |
| Data monitoring | 21a | Composition of data monitoring committee (DMC); summary of its role and reporting structure; statement of whether it is independent from the sponsor and competing interests; and reference to where further details about its charter can be found, if not in the protocol. Alternatively, an explanation of why a DMC is not needed | _____N/A_____ |

| | | | |
|---------------------------------|-----|--|---------------|
| | 21b | Description of any interim analyses and stopping guidelines, including who will have access to these interim results and make the final decision to terminate the trial | _____N/A_____ |
| Harms | 22 | Plans for collecting, assessing, reporting, and managing solicited and spontaneously reported adverse events and other unintended effects of trial interventions or trial conduct | _____N/A_____ |
| Auditing | 23 | Frequency and procedures for auditing trial conduct, if any, and whether the process will be independent from investigators and the sponsor | _____N/A_____ |
| Ethics and dissemination | | | |
| Research ethics approval | 24 | Plans for seeking research ethics committee/institutional review board (REC/IRB) approval | _____5_____ |
| Protocol amendments | 25 | Plans for communicating important protocol modifications (eg, changes to eligibility criteria, outcomes, analyses) to relevant parties (eg, investigators, REC/IRBs, trial participants, trial registries, journals, regulators) | _____9_____ |
| Consent or assent | 26a | Who will obtain informed consent or assent from potential trial participants or authorised surrogates, and how (see Item 32) | _____5_____ |
| | 26b | Additional consent provisions for collection and use of participant data and biological specimens in ancillary studies, if applicable | _____5_____ |
| Confidentiality | 27 | How personal information about potential and enrolled participants will be collected, shared, and maintained in order to protect confidentiality before, during, and after the trial | _____5_____ |

| | | | |
|-------------------------------|-----|---|---|
| Declaration of interests | 28 | Financial and other competing interests for principal investigators for the overall trial and each study site | _____1_____ |
| Access to data | 29 | Statement of who will have access to the final trial dataset, and disclosure of contractual agreements that limit such access for investigators | _____9_____ |
| Ancillary and post-trial care | 30 | Provisions, if any, for ancillary and post-trial care, and for compensation to those who suffer harm from trial participation | _____N/A_____ |
| Dissemination policy | 31a | Plans for investigators and sponsor to communicate trial results to participants, healthcare professionals, the public, and other relevant groups (eg, via publication, reporting in results databases, or other data sharing arrangements), including any publication restrictions | _____9_____ |
| | 31b | Authorship eligibility guidelines and any intended use of professional writers | _____1,9_____ |
| | 31c | Plans, if any, for granting public access to the full protocol, participant-level dataset, and statistical code | _____9_____ |
| Appendices | | | |
| Informed consent materials | 32 | Model consent form and other related documentation given to participants and authorised surrogates | __supplemental digital content 2 and 3_____ |
| Biological specimens | 33 | Plans for collection, laboratory evaluation, and storage of biological specimens for genetic or molecular analysis in the current trial and for future use in ancillary studies, if applicable | _____N/A_____ |

*It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the SPIRIT 2013 Explanation & Elaboration for important clarification on the items. Amendments to the protocol should be tracked and dated. The SPIRIT checklist is copyrighted by the SPIRIT Group under the Creative Commons "[Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/)" license.