



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

RONNY RODRIGUES CORREIA

Análise entre as modalidades de eletroestimulação versus outras intervenções ou placebo, em pacientes constipados ou com incontinência fecal, na melhora do número de evacuações e qualidade de vida.

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

Orientador: Prof. Dr. Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção
Coorientador: Prof. Dr. Luis Felipe Orsi Gameiro

Botucatu – SP
2022

RONNY RODRIGUES CORREIA

Análise entre as modalidades de eletroestimulação versus outras intervenções ou placebo, em pacientes constipados ou com incontinência fecal, na melhora do número de evacuações e qualidade de vida.

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

Orientador: Prof. Dr. Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção
Coorientador: Prof. Dr. Luis Felipe Orsi Gameiro

Botucatu – SP
2022

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

Correia, Ronny Rodrigues.

Análise entre as modalidades de eletroestimulação versus outras intervenções ou placebo, em pacientes constipados ou com incontinência fecal, na melhora do número de evacuações e qualidade de vida / Ronny Rodrigues Correia. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção

Coorientador: Luis Felipe Orsi Gameiro

Capes: 40101088

1. Constipação intestinal. 2. Ensaio clínico controlado aleatório. 3. Metanálise. 4. Estimulação elétrica nervosa transcutânea.

Palavras-chave: Constipação intestinal; Ensaio clínico randomizado; Meta-análise; Neuromodulação; Revisão sistemática.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, que me protege, guia, cuida e me alimenta de esperança a cada dia;

Agradeço a Santíssima Virgem Maria, que me protegeu, me guiou e me impulsiona a cada dia para seu filho Jesus;

Aos meus pais, por toda dedicação, cuidados e ensinamentos durante toda minha vida;

Ao Douglas, pelo companheirismo e disponibilidade para caminhar juntos;

Ao meu orientador professor doutor Pedro, exemplo de profissional e mestre que guardarei como ensinamentos de vida;

Ao meu coorientador professor doutor Luis Felipe, pela amizade, disponibilidade e confiança, durante a realização deste trabalho;

A todos que me auxiliaram de forma direta e indireta na elaboração deste trabalho;

A coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nível superior, pelo apoio financeiro;

Aos funcionários da secção de pós – graduação e do departamento de cirurgia e ortopedia, pela amizade e carinhos durante todos esses anos.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho:

A Deus que iluminou o meu caminho durante esta caminhada;

Aos meus pais, Jair e Zelina, pelo exemplo de vida e dedicação aos filhos;

As minhas irmãs Vagna e Indira, pelo carinho e constante incentivo;

Ao Douglas, companheiro que escolhi para a vida, pelo amor e compreensão;

Aos meus amigos que uma vida inteira, pelo companheirismo e compreensão nas minhas ausências dando força e apoio em todos os momentos.

LISTA DE ABREVIATURAS

AMF	Frequência moduladora em amplitude
CEP	Comitê de ética e pesquisa
e.g	Por exemplo
ECRs	Ensaio clínico randomizado
EET	Estimulação elétrica transcutânea
EETP	Estimulação elétrica transcutânea parassacral
ENS	Estimulação do nervo sacral
F1	Frequência portadora
F2	Frequência moduladora
FMB	Faculdade de Medicina de Botucatu
GRADE	<i>Grading of recommendations assessment development evaluation</i>
IC	Intervalo de confiança
PRISMA	Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
PTNS	Estimulação elétrica do nervo tibial posterior
QoL	Score de qualidade de vida
QV	Qualidade de vida
R1	Revisor número 1
R2	Revisor número 2
R3	Revisor número 3
R4	Revisor número 4
RR	Risco relativo
SNS	Estimulação elétrica percutânea do nervo sacral
TMAP	Treinamento da musculatura do assoalho pélvico
UNESP	Universidade estadual “Júlio de Mesquita Filho”

RESUMO

Introdução: A constipação intestinal é um distúrbio de origem multifatorial e de apresentação clínica variada incluindo evacuações infrequentes, com esforço, de fezes volumosas, associados a episódios de incontinência fecal retentiva. Diante desses fatos a constipação torna-se um problema comum em pediatria e como forma de tratamento a neuromodulação foi incorporada à prática clínica para tratamento de muitos problemas de saúde, variando de náuseas e vômitos até problemas urinários. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática atualizada de ensaios clínicos randomizados disponíveis na literatura sobre os resultados da neuromodulação transcutânea no tratamento da constipação intestinal e incontinência fecal retentiva em crianças e adolescentes. **Metodologia:** Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados. Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados Medline (PubMed), PeDro, Scielo, Cochrane (CENTRAL), Embase e Scopus de março de 2000 a janeiro de 2022. Foram incluídos ensaios clínicos que avaliaram o tratamento com neuromodulação comparados ou associados a outros tipos de tratamento. Dois revisores selecionaram independentemente os estudos relevantes, avaliaram a qualidade metodológica e extraíram os dados. **Resultados:** Foram incluídos 3 estudos, com um total de 164 participantes. A qualidade metodológica dos estudos foi de baixo risco de viés em todos os domínios avaliados. Três estudos, geraram 2 meta-análises e 1 representação de meta-análise. Em relação a qualidade da evidência e o nível de recomendação em todas as meta-análises avaliadas, demonstraram segundo o resultado da tabela GRADE que estamos muito confiantes que o verdadeiro efeito está próximo ao da estimativa do efeito. **Conclusão:** A neuromodulação transcutânea demonstrou-se eficaz como modalidade de tratamento adjuvante para melhora da constipação intestinal e incontinência fecal retentiva.

Palavras-chave: Constipação intestinal; Ensaio clínico randomizado; Meta-análise; Neuromodulação; Revisão sistemática

ABSTRACT

Introduction: Constipation is a disorder of multifactorial origin and varied clinical presentation, including infrequent defecation of bulky stool associated with episodes of retentive fecal incontinence. Neuromodulation has been incorporated into clinical practice to treat many health problems, ranging from nausea and vomiting to urinary issues. **Objective:** To conduct an updated systematic review of randomized clinical trials available in the literature on the results of transcutaneous neuromodulation in treating constipation and retentive fecal incontinence in children and adolescents. **Methods:** we performed a systematic review of randomized clinical trials. We searched Medline (PubMed), PeDro, Scielo, Cochrane (CENTRAL), Embase, and Scopus databases from March 2000 to January 2022. We included clinical trials evaluating neuromodulation compared or associated with other types of treatment. Two reviewers independently selected the relevant studies, assessed the methodological quality, and extracted the data. **Results:** Three studies were included, with a total of 164 participants. The methodological quality of the studies was a low risk of bias in all domains evaluated. Three studies generated two meta-analyses and one representation of meta-analysis. According to the GRADE results, the quality of the evidence, and the level of recommendation, we are very confident that the actual effect is close to that of estimating the impact. Transcutaneous neuromodulation is effective as an adjuvant treatment modality to improve constipation and retentive fecal incontinence in children. **Conclusion:** Transcutaneous neuromodulation is effective as an adjuvant treatment modality for children with constipation.

Keywords: Constipation; Randomized clinical trial; Meta-analysis; Neuromodulation; Systematic review

1. INTRODUÇÃO	4
2. OBJETIVO	12
2.1. Objetivo primário	12
2.2. Objetivo secundário	12
3. HIPÓTESE DO ESTUDO	13
3.1. Pergunta	13
3.2. Hipóteses nulas	13
4. METODOLOGIA	14
4.1. Cadastro do protocolo da revisão sistemática	14
4.2. Comitê de ética em pesquisa	14
4.3. Tipo de estudo	14
4.4. Local do estudo	14
4.5. Amostra	14
4.6. Crítérios de inclusão	15
4.7. Crítérios de exclusão	15
4.8. Desfechos clínicos estudados	16
✓ Número de pacientes com melhora da constipação, definidas pelos critérios de Roma;.....	16
✓ Número de pacientes com melhora da incontinência fecal retentiva (encoprese);	16
✓ Medida da qualidade de vida (QV).	16
4.9. Método de busca	16
4.10 Localização dos estudos	17
4.11 Extração de dados	18
4.12 Análise do risco de viés dos estudos incluídos	18
4.13 Viés de publicação	18
4.14 Análise estatística	18
4.15 Heterogeneidade	19
4.16 Qualidade da evidência e nível de recomendação	19
5. RESULTADOS	20
5.1. Descrição dos estudos excluídos e incluídos	20
✓ Seleção dos estudos	20
5.2. Qualidade metodológica	22
✓ Estudos incluídos	22
✓ Desenho e cenário dos estudos	22
✓ Número de participantes	22
✓ Tempo de seguimento	22

✓ Diagnóstico dos participantes.....	23
✓ Tipos de intervenções:	23
✓ Desfechos avaliados	23
5.3. Análise do risco de viés e qualidade metodológica	24
✓ Randomização (geração da randomização).....	24
✓ Ocultação da alocação.....	24
✓ Mascaramento de participantes (Viés de performance)	25
✓ Mascaramento de avaliadores de desfecho (Viés de detecção).....	25
✓ Dados dos desfechos incompletos	25
✓ Relato seletivo dos desfechos.....	25
✓ Outros vieses	25
5.4. Resultados das comparações dos efeitos das intervenções.....	26
5.5. Representação de meta-análise score qualidade de vida (QoL)	26
5.6. Meta-análise para melhora da constipação intestinal.....	27
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41
7. APÊNDICES	50
7.1. Tabela do julgamento de risco de viés (apêndice 1)	50
7.1.1. Tabela julgamento do risco de viés (de Abreu et al., 2021).....	51
7.1.2. Tabela julgamento do risco de viés (Ladi-Seyedian et al., 2020a)	52
7.1.3. Tabela julgamento do risco de viés (Sharifi-Rad et al., 2018)	53
7.1.4. Formulário de extração de dados (apêndice 2).....	54
7.1.5. Formulário de extração de dados (de Abreu et al., 2021).....	55
7.1.6. Formulário de extração de dados (Ladi-Seyedian et al., 2020a).....	56
7.1.7. Formulário de extração de dados (Sharifi-Rad et al., 2018).....	57
7.1.8. Características dos estudos excluídos (apêndice 3).....	58
8. ANEXOS.....	61
8.1. Cadastro do protocolo da revisão sistemática PROSPERO (anexo 1)	61
8.2. Dispensa comitê ética em pesquisa da faculdade de medicina de Botucatu (Unesp) (anexo 2)	65
9. Estudos incluídos (anexo 3).....	66
9.1. Estudo de (Sharifi-Rad et al., 2018)	66
9.2. Estudo de (Ladi-Seyedian et al., 2020a)	73
9.3. Estudo de (de Abreu et al., 2021)	79

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Descritores em ciência da saúde associados a operadores booleanos.....	16
Figura 2	Diagrama estratégia da revisão sistemática adaptado de (Ross et al., 2000).	17
Figura 3	Diagrama de fluxo de acesso e seleção dos estudos excluídos e incluídos adaptado de (Stovold et al., 2014).	21
Figura 4	Resumo do risco de viés: análise dos julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído.	24
Figura 5	Representação de meta-análise, comparando os grupos neuromodulação transcutânea associada à TMAP versus TMAP associada à neuromodulação Sham, avaliados pelo questionário Score de Qualidade de Vida relacionada à constipação (QoL).	27
Figura 6	Meta-análise comparando a neuromodulação transcutânea associada a outras terapias (Grupo 1), versus outras terapias com ou sem sham (Grupo 2), para melhora da constipação intestinal.	28
Figura 7	Meta-análise comparando a neuromodulação transcutânea associada a outras terapias (Grupo 1) versus outras terapias com ou sem sham (Grupo 2), na melhora da incontinência fecal.....	29
Figura 8	Gráfico de funil da análise comparativa Neuromodulação transcutânea associada a outras terapias versus outras terapias associadas com ou sem Sham, para o desfecho incontinência fecal.	31
Figura 9	Gráfico de funil da análise comparativa Neuromodulação transcutânea associada a outras terapias versus outras terapias associadas com ou sem Sham, para o desfecho constipação intestinal.	31
Figura 10	Qualidade da evidência científica e força de recomendação para os desfechos de incontinência fecal e constipação intestinal	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Análise do grau de heterogeneidade dos estudos baseado no Handbook Cochrane.	19
Tabela 2	Resultados extraídos dos estudos estudos incluídos na síntese de meta-análise.	26

1. INTRODUÇÃO

A constipação intestinal é um distúrbio de origem multifatorial, com apresentação clínica variada, que incluir evacuações infrequentes, com esforço, eliminações de fezes volumosas e episódios de incontinência fecal retentiva. Estes sintomas podem estar associados a distúrbios psicossociais, levando a impacto significativo na qualidade de vida (MOUSA et al., 2020).

Estudos relataram que a prevalência de constipação em crianças varia entre 0,5 e 32,2%. Uma revisão sistemática com metanálise, de 2018, evidenciou prevalência global de constipação funcional em crianças de 9,5% (IC 95% 7,5–12,1%) (Koppen et al., 2018). A constipação intestinal é responsável por mais de 90% dos casos de constipação em crianças e é mais prevalente em crianças e adolescentes em idade escolar (van der Wilt et al., 2016). Prevalência semelhante de constipação é encontrada entre meninos e meninas (Koppen et al., 2018).

Na prática clínica, a constipação intestinal é achado muito comum em crianças, correspondendo a aproximadamente 3% das consultas médicas pediátricas (MOUSA et al., 2020). É considerada uma das disfunções gastrointestinais mais frequentes em crianças, com média de prevalência de 14% na América do Norte, variando entre 10 e 23% na América do Sul, entre 0,7 e 12% na Europa e entre 0,5 e 29,6% na Ásia (Levy et al., 2017). Embora a constipação intestinal infantil ocorra em todos os continentes, atualmente faltam dados sobre a prevalência na África e na Oceania. Muitos fatores fazem com que essa prevalência varie amplamente, incluindo os critérios utilizados para seu diagnóstico que podem variar entre os levantamentos (Tabbers et al., 2014).

O diagnóstico de constipação intestinal na criança é clínico, embasado na anamnese e no exame físico (Lin et al., 2007). Desde 1989, os critérios de Roma vêm sendo utilizados para este diagnóstico, passando por atualizações periódicas. Atualmente, os critérios recomendados são os de Roma IV (2016) (Benninga et al., 2016; Hyams et al., 2016), estratificados, de acordo com a faixa etária, para crianças com menos de 4 anos e para crianças mais velhas. Estes critérios incluem os principais sinais e sintomas clínicos típicos da constipação intestinal funcional, como diminuição da frequência evacuatória, retenção fecal

e fecalomas, evacuações dolorosas ou com esforço, evacuação de fezes volumosas que podem entupir o vaso sanitário e episódios de incontinência fecal retentiva em crianças que já tenham completado o treinamento evacuatório. Para o diagnóstico de constipação intestinal funcional há a necessidade da presença de ao menos dois destes critérios, por pelo menos 1 mês (Benninga et al., 2016; Hyams et al., 2016; van der Wilt et al., 2016).

É de grande importância o entendimento dos elementos anatômicos, fisiológicos, neurológicos e psicológicos envolvidos no processo de defecação, a fim de compreender a fisiopatologia e identificar alvos terapêuticos eficazes quando as crianças apresentam evacuação disfuncional (MOUSA et al., 2020).

A fisiopatologia da constipação intestinal em crianças continua incerta, porém é multifatorial (Kerur et al., 2014). O mecanismo mais comum de desenvolvimento da constipação intestinal, é o comportamento de retenção, que se inicia após uma evacuação dolorosa (Lewis et al., 2016). Em virtude da retenção das fezes, a mucosa colônica absorve água e as fezes remanescentes tornam-se progressivamente mais difíceis de serem eliminadas. Este processo leva a um ciclo vicioso de retenção de fezes que distendem o reto, resultando em fluxo fecal incontinente (escape fecal), perda da sensação fecal e por fim, perda da urgência para evacuar. O aumento do acúmulo fecal no reto também provoca diminuição da motilidade intestinal, distensão abdominal e dor (Vandenplas & Devreker, 2019). O escape fecal por transbordamento de fezes acumuladas no reto é conhecido como encoprese ou incontinência fecal retentiva (Tabbers et al., 2014).

Na criança, a constipação intestinal, na grande maioria dos casos (até 95%) é de origem funcional, sem nenhuma causa anatômica e bioquímica identificável. Estes casos estão relacionados principalmente a aspectos da dinâmica evacuatória e dos padrões alimentares. Fatores genéticos, psicológicos, comportamentais, relacionados ao microbioma intestinal ou à motilidade colônica e à função anorretal também podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de constipação intestinal (Vriesman et al., 2020). Por outro lado, causas orgânicas são responsáveis por quadros de constipação intestinal com maior gravidade clínica, como ocorre, por exemplo, nas doenças do sistema nervoso entérico, como a Doença de Hirschsprung (van der Wilt et al., 2016).

As complicações da constipação intestinal incluem dor abdominal recorrente, incontinência fecal, sangramento retal, enurese e infecção urinária (Berger et al., 2012). Esses agravantes podem se associar progressivamente, influenciando negativamente na qualidade de vida e gerando despesas, tanto para a família quanto para o sistema público de saúde (van den Berg et al., 2006).

Além do estabelecimento diagnóstico, é fundamental que a investigação clínica seja direcionada para afastar possíveis causas orgânicas de constipação intestinal. A identificação de sinais de alarme, como início dos sintomas no primeiro mês de vida, atraso na eliminação de mecônio, presença de sangue nas fezes, déficit de crescimento pômbero-estatural, febre, vômitos biliosos, distensão abdominal, eliminação explosiva de fezes, ou a falta de resposta ao tratamento convencional exigem o encaminhamento a especialista para investigação complementar pormenorizada. Enema opaco, manometria anorretal, biópsia de reto, dosagens séricas específicas, tempo de trânsito colônico e defecografia fazem parte do conjunto de exames que podem auxiliar nesta investigação (Tabbers et al., 2014).

Embora seja uma doença de diagnóstico e tratamento relativamente simples, a constipação afeta a integridade física e emocional da criança, exigindo abordagem multiprofissional e, muitas vezes, representando um verdadeiro desafio para os especialistas envolvidos (Bailez et al., 2011).

O tratamento da constipação intestinal deve ser estruturado em quatro etapas: educação, desimpactação fecal, recondicionamento do hábito intestinal normal e prevenção da reimpactação (De Moraes & Maffei, 2000). A etapa de educação inclui desmistificação, orientações para treinamento de banheiro, uso programado do banheiro (3-4 vezes por dia, sempre após as refeições), estabelecimento de um sistema de recompensa e manutenção de um diário de defecação (Bharucha et al., 2013; Koppen et al., 2018). O passo seguinte, principalmente em crianças maiores de 6 meses de idade, é o de se excluir a presença de impactação fecal, definida como uma massa endurecida palpada no abdome inferior ou pelo reto dilatado e preenchido com grande quantidade de fezes no exame digital retal ou pela identificação de grande quantidade de fezes no cólon distal em uma radiografia simples de abdome. Feito o diagnóstico de impactação fecal, o próximo passo deve ser realizar sua desimpactação. Isto

pode ser feito através da administração via oral de medicações laxativas ou de lavagens intestinais (V Loening-Baucke, 2011). Após a desimpactação, inicia-se o tratamento de manutenção, objetivando o condicionamento do hábito intestinal normal e a prevenção da reimpactação (Tabbers et al., 2014). A escolha do medicamento para o tratamento de manutenção recebe influência direta da adaptação de cada criança e a dose adequada apresenta também grande variação entre os indivíduos (Bardisa-Ezcurra et al., 2010).

Estudos recentes sustentam que o PEG3350 é mais efetivo que a lactulose, leite de magnésia, óleo mineral ou placebo (Rasquin et al., 2006; Tabbers et al., 2014). Por outro lado, óleo mineral, hidróxido de magnésio e a lactulose são opções também efetivas e seguras, sendo a lactulose considerada segura para todas as idades (Tabbers et al., 2014). Laxantes estimulantes como a *senna* e o picossulfato de sódio podem ser úteis em pacientes com constipação de difícil controle, mas devem ser preferencialmente utilizados por um curto período (Tabbers et al., 2014). Orientações nutricionais também fazem parte do tratamento, através da recomendação de dieta balanceada, rica em fibras e fluidos (Bardisa-Ezcurra et al., 2010; Vera Loening-Baucke, 2011). O tratamento de manutenção deve ser mantido por pelo menos 2 meses. A retirada das medicações laxativas deve ser gradual e deve-se iniciar somente após um período mínimo de 1 mês sem sintomas (Tabbers et al., 2014).

Muitas crianças com constipação respondem positivamente ao tratamento convencional (Tabbers et al., 2014). Índices de melhora de até 50% são relatados em crianças atendidas em centros terciários, com retirada das medicações laxativas após 6 a 12 meses (Bongers et al., 2010). Por outro lado, uma parcela significativa de pacientes pode apresentar resposta insatisfatória ou apenas pequena melhora dos sintomas, sendo consideradas, portanto, refratárias ao tratamento convencional (Vriesman et al., 2020). Até 40% dos pacientes podem manter sintomas após 1 ano do início do tratamento (Pijpers et al., 2010). Além disso, cerca de 25% dos pacientes mantêm sintomas de constipação na idade adulta (Bongers et al., 2010). Estudos de acompanhamento de longo prazo tem demonstrado que a longa duração dos sintomas pode resultar em prejuízo da qualidade de vida, relatada pela criança e pelos pais (Youssef et al., 2005).

As opções de tratamento para crianças com constipação refratária ao tratamento convencional são poucas e apresentam resultados variáveis. As diretrizes mais recentes apresentam como potenciais alternativas a injeção de toxina botulínica no esfíncter anal, lavagens intestinais retrógradas ou anterógradas, acupuntura, transplante de microbiota fecal, derivações intestinais (estomias), ressecções colorretais amplas e a neuromodulação (Lecompte et al., 2015; Veiga et al., 2016; Volk et al., 2007).

A neuromodulação foi incorporada à prática clínica para tratamento de muitos problemas de saúde, variando de náuseas e vômitos até problemas urinários (Knowles et al., 2010). Neuromodulação ou eletroestimulação são termos encontrados na literatura para definir o uso da estimulação elétrica em diferentes campos clínicos. Ela reúne um conjunto de procedimentos mediante os quais circulam uma corrente elétrica, com a finalidade de se obter uma determinada resposta fisiológica, que vai depender da intensidade, da frequência e da largura de pulso (Lecompte et al., 2015). Em crianças, a utilização desse tipo de tratamento é ainda mais recente, com potencial benefício para aquelas que apresentam sintomas refratários ao tratamento clínico convencional, incluindo crianças com constipação intestinal e incontinência fecal retentiva (Tabbers et al., 2014).

Diversos métodos de neuroestimulação foram introduzidos para tratar distúrbios de eliminação fecal e urinária, resistentes ao tratamento padrão (Iacona et al., 2019). Estas modalidades podem ser consideradas como invasivas, incluindo técnicas com eletrodos implantáveis para estimulação sacral, e não invasivas, através de estimulação por eletrodos transcutâneos, sacral ou tibial posterior (Rasquin et al., 2006).

A estimulação dos nervos espinhais sacrais por meio de terapias neuromoduladoras implantáveis (ENS) pode melhorar os sintomas da constipação. A ENS tem sido cada vez mais indicada para casos graves de constipação em adultos e crianças. Entretanto, a ENS é um método caro e invasivo, que requer pelo menos uma anestesia geral, com taxas de complicação que variam de 17,2 a 50% (Joensson et al., 2015). A estimulação elétrica transcutânea (EET) pode ser uma alternativa promissora, não invasiva, e mais acessível financeiramente, em comparação à ENS (Joensson et al.,

2015). A estimulação transcutânea pode ativar as redes neuronais aferentes de forma não invasiva, levando a reflexos sacrais que podem melhorar a motilidade do cólon (Iqbal et al., 2016).

A estimulação elétrica transcutânea parassacral (EETP), através de eletrodos colocados sobre o sacro, é uma forma de intervenção minimamente invasiva, com potencial para tratamento de disfunções urinárias e evacuatórias (Vriesman et al., 2020). A EETP vem sendo utilizada para reduzir a contratilidade da bexiga e os sintomas urinários em crianças com bexiga hiperativa (Hagstroem et al., 2009; Quintiliano et al., 2015). Em crianças, o impacto da EETP nos sintomas de constipação foi avaliado apenas em pacientes que possuíam uma variedade de causas subjacentes associadas. Autores encontraram uma redução significativa nos sintomas de constipação intestinal em 14 crianças com disfunção do trato urinário inferior após 20 sessões de EETP (Veiga et al., 2013). Em outro estudo, do mesmo grupo, houve resolução da constipação, de acordo com os critérios de Roma III, em 15 das 25 crianças com bexiga hiperativa submetidas à EETP (Veiga et al., 2016). Há apenas um estudo publicado sobre os efeitos da Eletroestimulação Transcutânea Tibial Posterior (ENTP) 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).

A neuromodulação transcutânea interferencial é uma técnica que utiliza correntes de média frequência, por meio de eletrodos colocados sobre a pele. Este tipo de estimulação é o resultado da utilização de duas ondas de média frequência independentes. Uma destas configura-se como frequência portadora (f_1), que apresenta uma frequência constante, geralmente de 2.000 ou 4.000 Hz, e a outra é a moduladora (f_2), com uma frequência ajustável. Esta diferença das frequências ($f_2 - f_1$) é chamada de interferência. Em geral, a corrente é capaz de penetrar mais profundamente, atingindo tecidos mais profundos de forma mais agradável (Fuentes et al., 2010). Classificada como uma corrente de média frequência não polarizada, não apresenta os efeitos deletérios da polaridade, sendo mais adequada para o tratamento de estruturas profundas. Diferentemente do que ocorre nas correntes polarizadas, os eletrodos são

capazes de produzir, simultaneamente, processos elétricos e eletrolíticos, com ausência de hiperemia local, variação da permeabilidade da membrana lipoproteica, variação de eletrotônus e sem riscos de cauterização (Goats, 1990). A vantagem desse tipo de corrente é em relação a diminuição da impedância dos tecidos. Os pulsos elétricos muito curtos são capazes de causar estimulação nervosa através da modulação da amplitude. Essa modulação permite que as frequências pré-estabelecidas de estímulos se alterem automaticamente em um tempo específico, facilitando sua entrada no tecido (Fuentes et al., 2010).

A neuromodulação pode ser utilizada em associação ao treinamento da musculatura do assoalho pélvico (TMAP). Neste caso, a neuromodulação promove conscientização da contração muscular para aqueles pacientes que não apresentam boa percepção cinestésica. A neuromodulação irá fornecer uma informação neuromuscular relevante para a retomada da atividade consciente dos músculos do assoalho, estimulando a contração do músculo elevador do ânus e do esfíncter anal. O objetivo do condicionamento neuromuscular com o emprego das técnicas de treinamento pélvico é restaurar o padrão normal de defecação, buscando, assim, corrigir a incoordenação funcional da musculatura abdominal, retal e dos esfíncteres anais e, também, melhorar a percepção retal em pacientes com sensibilidade retal diminuída (Ladi-Seyedian et al., 2020a; Sharifi-Rad et al., 2018).

Uma revisão sistemática avaliou a efetividade e segurança da EET na melhora da constipação em crianças. Os autores concluíram que não existem evidências suficientes para estabelecer conclusões e sugeriram que deveriam ser realizados ensaios clínicos controlados randomizados avaliando a EET no manejo da constipação infantil (Ng et al., 2016). Anos depois, uma nova revisão sistemática foi desenvolvida, incluindo estudos de diferentes desenhos metodológicos e cenários variados, afim de analisar os efeitos da eletroestimulação em crianças diagnosticadas com constipação e ou incontinência fecal. Este estudo apresentou resultados positivos e encorajadores (Iacona et al., 2019), mas não foram realizadas meta-análises. Desta forma, ainda não há uma definição sobre a verdadeira efetividade e os potenciais benefícios das terapias de neuromodulação em pacientes com constipação

intestinal, que possam sustentar, baseada em evidências científicas, a sua indicação clínica.

Diante disso, nós decidimos elaborar uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de analisar, através de análise estatística adequada, o papel das diferentes modalidades de neuromodulação transcutânea, em comparação a outras intervenções ou placebo, na melhora da constipação intestinal, da incontinência fecal retentiva (encoprese) e da qualidade de vida em crianças e adolescentes com constipação intestinal funcional.

2. OBJETIVO

Realizar uma revisão sistemática atualizada de ensaios clínicos randomizados disponíveis na literatura sobre os resultados da neuromodulação transcutânea no tratamento da constipação intestinal e incontinência fecal retentiva em crianças e adolescentes.

2.1. Objetivo primário

Analisar a eficácia da neuromodulação transcutânea para melhora da constipação e para melhora da incontinência fecal retentiva em crianças e adolescentes com constipação intestinal funcional.

2.2. Objetivo secundário

Analisar a eficácia da neuromodulação transcutânea na melhora da qualidade de vida em crianças e adolescentes com constipação intestinal funcional.

3. HIPÓTESE DO ESTUDO

3.1. Pergunta

A neuromodulação transcutânea quando comparada a outra forma de tratamento ou nenhuma intervenção, é mais eficaz na melhora da constipação intestinal, na melhora da incontinência fecal e da qualidade de vida, em pacientes com diagnóstico de constipação intestinal ou incontinência fecal retentiva?

3.2. Hipóteses nulas

- ✓ A neuromodulação transcutânea não é mais eficaz quando comparada a quaisquer formas de tratamento na melhora da constipação intestinal ou da incontinência fecal;

- ✓ A neuromodulação transcutânea não é mais eficaz quando comparada a nenhum tratamento ativo ou grupo *sham* na melhora da constipação intestinal ou da incontinência fecal;

3.3. Hipóteses alternativas

- ✓ A neuromodulação transcutânea é mais eficaz quando comparada a quaisquer formas de tratamento na melhora da constipação intestinal ou da incontinência fecal;

- ✓ A neuromodulação transcutânea é mais eficaz quando comparada a nenhum tratamento ativo ou grupo *sham* na melhora da constipação intestinal ou da incontinência fecal;

4. METODOLOGIA

Essa pesquisa seguiu as recomendações para realização de revisões sistemáticas propostas pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Moher et al., 2009) e pela Colaboração Cochrane (Higgins et al., 2019).

4.1. Cadastro do protocolo da revisão sistemática

O protocolo dessa revisão está cadastrado na *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob nº CRD42020153176 (Anexo 1).

4.2. Comitê de ética em pesquisa

O Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (CEP/FMB/UNESP), concedeu dispensa da necessidade de aprovação para esta revisão, sob ofício nº 048/2019 – CEP/FMB/UNESP (Anexo 2).

4.3. Tipo de estudo

Revisão Sistemática de Ensaio Clínico Randomizados.

4.4. Local do estudo

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp), Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Departamento de Cirurgia e Ortopedia, Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Medicina Translacional.

4.5. Amostra

Ensaio clínico randomizado encontrados e que preencheram os critérios de inclusão previamente definidos.

4.6. Critérios de inclusão

- ✓ **Tipo de estudos incluídos:** ensaios clínicos randomizados, sem restrição de idioma, nos quais foram avaliados os tratamentos da neuromodulação transcutânea para o tratamento da constipação intestinal e ou incontinência fecal, comparados ou associados a outros tipos de tratamentos ou procedimento *sham*
- ✓ **Tipo de Participantes:** foram incluídos estudos com crianças e adolescentes (até 18 anos), independentemente do sexo e etnia, diagnosticados com constipação intestinal e ou incontinência fecal.
- ✓ **Tipos de Intervenções:** neuromodulação transcutânea, com eletrodos não implantáveis, associada ou não a outros tipos de tratamento para constipação e/ou incontinência fecal. Não houve restrição do tipo do equipamento, parâmetros (por exemplo, com corrente contínua ou intermitente), duração da aplicação da técnica ou forma de colocação dos eletrodos.
- ✓ **Grupos de comparação:** quaisquer intervenções com objetivo de diminuir a frequência de constipação intestinal ou incontinência fecal, tais como:
 - ✓ Nenhum tratamento ativo, placebo ou *sham*;
 - ✓ Medicamentos (e.g., polietilenoglicol, lactulose, óleo mineral, hidróxido de magnésio, sene e bisacodil);
 - ✓ Cirurgias (e.g., colectomias, esficterotomias, apendicostomia, construção de neoesfincteres);
 - ✓ Tratamentos complementares (e.g., homeopatia, acupuntura, uroterapia e treinamento da musculatura do assoalho pélvico).

4.7. Critérios de exclusão

Foram excluídos estudos com outros desenhos metodológicos, incluindo revisões sistemáticas, bibliográficas, integrativas, estudos de caso, estudo de coorte, estudos com animais, estudos *in vitro* e estudos de opinião de especialistas.

4.8. Desfechos clínicos estudados

- ✓ Número de pacientes com melhora da constipação, definidas pelos critérios de Roma;
- ✓ Número de pacientes com melhora da incontinência fecal retentiva (encoprese);
- ✓ Medida da qualidade de vida (QV).

4.9. Método de busca

Pesquisamos em diferentes bases de dados como MEDLINE (PubMed), *Physiotherapy Evidence Database* (PeDro), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), *Excerpta Médica dataBASE* (EMBASE) e *SciVerse Scopus Author Details* (Scopus), com período de busca de março de 2000 à Janeiro de 2022. Utilizamos estratégia de busca ajustável para cada base de dados citada, conforme demonstrado na figura 1.

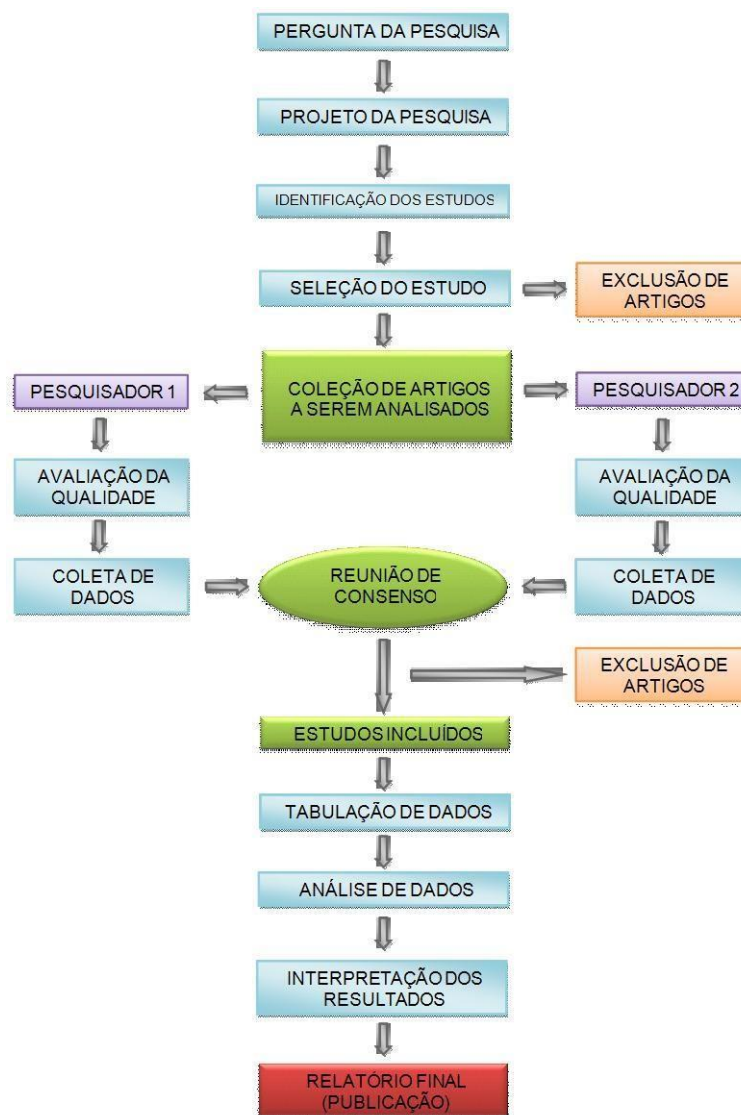
Figura 1 Descritores em ciência da saúde associados a operadores booleanos.

```
((Constipation) OR (Colonic Inertia) OR (Dyschezia)) AND (( Fecal Incontinence) OR (Bowel Incontinence) OR (Fecal Soiling) OR (Incontinence, Bowel) OR (Incontinence, Fecal) OR (Soilings, Fecal)) AND ((Hirschsprung Disease) OR (Aganglionic Megacolon) OR (Aganglionosis, Colonic) OR (Aganglionosis, Rectosigmoid) OR (Aganglionosis, Rectosigmoid Colon) OR (Aganglionosis, Total Colonic) OR (Colonic Aganglionosis) OR (Congenital Intestinal Aganglionosis) OR (Congenital Megacolon) OR (Disease, Hirschsprung) OR (Disease, Hirschsprung's) OR (Hirschsprung's Disease) OR (Megacolon, Aganglionic) OR (Megacolon, Congenital) OR (Rectosigmoid Aganglionosis) OR (Rectosigmoid Colon Aganglionosis) OR (Total Colonic Aganglionosis)) AND ((Electrical Stimulation) OR (Electrical Stimulations) OR (Electric Stimulations) OR (Electric Stimulation) OR (Electric Stimulation Therapy) OR (Therapeutic Electrical Stimulation) OR Electrotherapy OR (Therapeutic Electric Stimulation) OR (Electrical Stimulation Therapy) OR (Transcutaneous Electrical Stimulation) OR (Percutaneous Electric Nerve Stimulation) OR (Percutaneous Electrical Nerve Stimulation) OR OR (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) OR (Transcutaneous Electric Stimulation) OR Electroanalgesia))
```

4.10 Localização dos estudos

Dois revisores (R1 e R2) avaliaram independentemente os títulos e os resumos de todos os estudos identificados na busca eletrônica utilizando o software Rayyan (Ouzzani et al., 2016). Após esse primeiro *screening* houve uma nova checagem e discussão com o terceiro revisor (R3). Os estudos que preencheram os critérios de inclusão foram obtidos na íntegra. Em caso de discordância, um quarto revisor (R4) foi contatado para garantir a qualidade do processo, como orienta o diagrama da revisão sistemática (Figura 2).

Figura 2 Diagrama estratégia da revisão sistemática adaptado de (Ross et al., 2000).



4.11 Extração de dados

Dois revisores (R1) e (R2), extraíram os dados dos artigos incluídos, utilizando formulário padronizado. Este formulário foi baseado no *Cochrane Handbook* (Cumpston et al., 2019) e está apresentado no Apêndice 1.

4.12 Análise do risco de viés dos estudos incluídos

A qualidade do risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão foi avaliada usando o critério descrito no *Cochrane Handbook*. Foram analisados os seguintes critérios: viés de seleção, geração da sequência aleatória, ocultação de alocação, viés de performance, cegamento de participantes e profissionais, viés de detecção, cegamento de avaliadores de desfecho, viés de atrito, desfecho incompletos, viés de relato, relato de desfecho seletivo e outros vieses, e outras fontes de vieses (Higgins et al., 2011).

As informações relevantes para estabelecer julgamento em relação à ocorrência de viés dos itens citados anteriormente foram anotadas em uma tabela de avaliação para cada estudo incluído. Informações adicionais e disponíveis dos autores também foram inseridas na tabela, porém com indicação que não foram publicadas. Dois revisores (R1) e (R2), realizaram independentemente o julgamento do risco de viés para cada critério, classificando-os em: alto, incerto ou baixo risco de viés. Discordâncias referentes às classificações foram resolvidas por meio de reuniões de consenso entre os revisores (R3). As tabelas de avaliação estão disponíveis no Apêndice 2.

4.13 Viés de publicação

O viés de publicação foi avaliado por meio do gráfico de funil (*funnel plot*), para os estudos incluídos na revisão (Higgins et al., 2011).

4.14 Análise estatística

Para desfechos dicotômicos os resultados foram expressos em risco relativo (RR), com 95% de intervalo de confiança (IC). Para dados contínuos os

resultados foram expressos como médias e desvios-padrão, calculando-se a diferença de média com intervalo de confiança a 95%.

4.15 Heterogeneidade

As inconsistências entre estudos somados em metanálises foram quantificadas, utilizando teste de heterogeneidade $I^2 = [(Q - df) / Q] \times 100\%$, sendo Q o qui-quadrado e df (*degree of freedom*) o grau de liberdade. De acordo com o *Handbook* da Colaboração Cochrane (Higgins et al., 2019), interpretamos o grau de heterogeneidade como demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1 Análise do grau de heterogeneidade dos estudos baseado no Handbook Cochrane.

0% - 30%	Pode não ser importante.
30% - 50%	Pode representar heterogeneidade moderada
>50%	Pode representar heterogeneidade substancial
75% - 100%:	Considerável heterogeneidade.

4.16 Qualidade da evidência e nível de recomendação

Os resultados da qualidade da evidência e nível de recomendação, foram interpretados utilizando os princípios do sistema *Grading of Recommendations Assessment Development Evaluation* (GRADE). O sistema GRADE é o manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde, baseado na estimativa de efeito ou associação e na força das recomendações (Brozek et al., 2021).

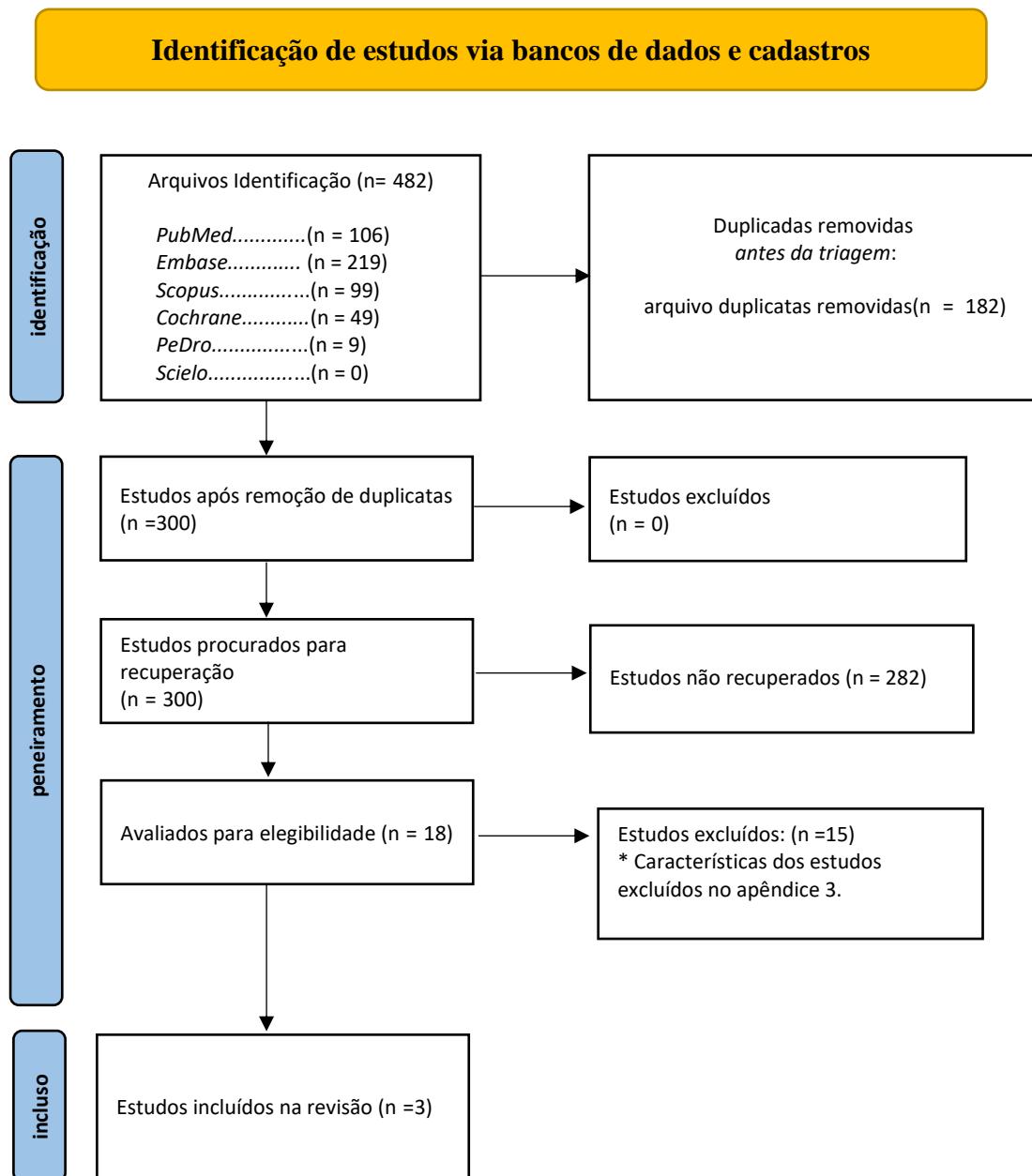
5. RESULTADOS

5.1. Descrição dos estudos excluídos e incluídos

✓ Seleção dos estudos

A estratégia de busca identificou 482 títulos, sendo 106 pelo *Pubmed*, 219 pelo *Embase*, 99 pelo *Scopus*, 49 pela *Cochrane*, 9 pela *PeDro* e sem nenhum artigo encontrado na *Scielo* (principal base de dado latino-americana onde não há nenhuma publicação sobre a temática estudada). Após remoção das referências duplicadas, que somaram ao todo 182, permaneceram 300 estudos que aparentemente atenderam os requisitos mínimos, sendo considerados como referências em potencial. Após uma segunda análise, foram excluídos 282 estudos que, em algum momento, não se enquadravam nos critérios de inclusão da nossa revisão. Dezoitos estudos atenderam os requisitos temáticos considerados para inclusão nesta revisão, sendo que, em todos, foi realizada análise qualitativa. Após análise pormenorizada, foram excluídos 15 estudos (7 não randomizados; 2 estudos-piloto; 3 revisões de literatura; 1 estudo de coorte prospectivo, 1 estudo retrospectivo e 1 ensaios clínicos randomizados (cuja exclusão foi determinada pela ausência de resultados dos desfechos de interesse). Ao final incluímos 3 estudos, como demonstra a Figura 4. As características dos estudos excluídos estão apresentadas no Apêndice 3.

Figura 3 Diagrama de fluxo de acesso e seleção dos estudos excluídos e incluídos adaptado de (Stovold et al., 2014).



5.2. Qualidade metodológica

✓ Estudos incluídos

Foram incluídos 3 estudos (de Abreu et al., 2021; Ladi-Seyedian et al., 2020a; Sharifi-Rad et al., 2018), estes estudos estão apresentados no anexo 3.

✓ Desenho e cenário dos estudos

Todos os estudos incluídos preencheram os critérios por serem considerados estudos clínicos randomizados. Dois estudos foram conduzidos em Tehran, Irã, (Ladi-Seyedian et al., 2020a; Sharifi-Rad et al., 2018) e são de um mesmo grupo de pesquisa. O último estudo foi desenvolvido no Centro de Distúrbios Urinários da Criança (CEDIMI), na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brasil (de Abreu et al., 2021).

✓ Número de participantes

No total participaram 164 crianças, estratificadas em 90 crianças no estudo de (Sharifi-Rad et al., 2018), 34 crianças no estudo de (Ladi-Seyedian et al., 2020a) e 40 crianças no estudo de (de Abreu et al., 2021).

✓ Tempo de seguimento

Em relação tempo de seguimento, o estudo de (Sharifi-Rad et al., 2018), foi conduzido entre janeiro de 2014 a abril de 2017, correspondendo a 40 meses. O estudo de (Ladi-Seyedian et al., 2020a) foi desenvolvido entre maio de 2015 e fevereiro de 2018, correspondendo a 26 meses. O estudo de (de Abreu et al., 2021) foi desenvolvido entre outubro de 2017 a dezembro de 2019, totalizando 26 meses. Vale ressaltar a duração do tempo do seguimento dos pacientes nestes estudos variou de 2 a 3 anos.

✓ **Diagnóstico dos participantes**

Os três estudos incluídos (de Abreu et al., 2021; Ladi-Seyedian et al., 2020a; Sharifi-Rad et al., 2018), utilizaram os Critérios de Roma III ou IV para o diagnóstico de constipação funcional.

✓ **Tipos de intervenções:**

Em relação à intervenção os estudos,(de Abreu et al., 2021; Ladi-Seyedian et al., 2020a; Sharifi-Rad et al., 2018), utilizaram a neuromodulação transcutânea associada a exercícios da musculatura do assoalho pélvico (TMAP) em comparação a neuromodulação transcutânea (*sham*) associada TMAP ou TMAP isolada. O tipo de neuromodulação utilizada foi igual em ambos os estudos, sendo utilizada a corrente interferencial. Os parâmetros de duração de pulso, frequência e cobertura de varredura também foram semelhantes. A TMAP também foi semelhante nestes dois estudos, sendo realizada por exercícios regulares, ao menos 15 minutos/dias, com contração muscular por 10 segundos, seguindo por relaxamentos de 30 segundo. O estudo de (de Abreu et al., 2021), utilizou neuromodulação transcutânea sacral associada a uroterapia *versus* neuromodulação transcutânea (*sham*) associada uroterapia. A uroterapia consistiu em orientações comportamentais urinárias e orientações dietéticas.

✓ **Desfechos avaliados**

Os estudos (de Abreu et al., 2021; Ladi-Seyedian et al., 2020a; Sharifi-Rad et al., 2018), avaliaram primariamente o número de pacientes com presença ou ausência de constipação de acordo com os critérios de Roma III ou IV e o número de pacientes que apresentavam ou não incontinência fecal (encoprese). O único estudo que apresentou como desfecho secundário os indicadores para qualidade de vida foi o de (Sharifi-Rad et al., 2018), que utilizou um questionário específico de avaliação de qualidade de vida associado à constipação.

5.3. Análise do risco de viés e qualidade metodológica

Em relação a qualidade metodológica dos estudos, podemos observar que, predominantemente, os itens foram classificados em baixo risco de viés, como demonstra a Figura 5.

Figura 4 Resumo do risco de viés: análise dos julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
De Abreu et al., 2021	+	+	+	+	+	+	+
Seyedian et al., 2020	+	+	+	+	+	+	+
Sharifi-Rad et al., 2018	+	+	+	+	+	+	+

✓ Randomização (geração da randomização)

Os estudos de (de Abreu et al., 2021; Ladi-Seyedian et al., 2020a; Sharifi-Rad et al., 2018), relataram adequadamente a geração da randomização e foram classificados como baixo risco de viés.

✓ Ocultação da alocação

Os estudos (de Abreu et al., 2021; Ladi-Seyedian et al., 2020a; Sharifi-Rad et al., 2018), relataram adequadamente os métodos de ocultação da alocação e foram classificados como baixo risco de viés.

✓ **Mascaramento de participantes (Viés de performance)**

Sobre o mascaramento dos participantes, os estudos de (de Abreu et al., 2021; Ladi-Seyedian et al., 2020a; Sharifi-Rad et al., 2018), utilizaram métodos adequados de mascaramento dos participantes e foram classificados como baixo risco de viés.

✓ **Mascaramento de avaliadores de desfecho (Viés de detecção)**

Sobre o viés de detecção, os estudos de (de Abreu et al., 2021; Ladi-Seyedian et al., 2020a; Sharifi-Rad et al., 2018), utilizaram métodos adequados de mascaramento dos avaliadores de desfecho e foram classificados como baixo risco de viés.

✓ **Dados dos desfechos incompletos**

Os estudos de (de Abreu et al., 2021; Ladi-Seyedian et al., 2020a; Sharifi-Rad et al., 2018), não apresentaram dados dos desfechos incompletos sendo classificados em baixo risco de viés.

✓ **Relato seletivo dos desfechos**

Em todos os estudos incluídos não observamos evidências de relato seletivo dos desfechos, sendo todos classificados em baixo risco de viés (de Abreu et al., 2021; Ladi-Seyedian et al., 2020a; Sharifi-Rad et al., 2018).

✓ **Outros vieses**

Nenhum estudo relatou conflitos de interesse (de Abreu et al., 2021; Ladi-Seyedian et al., 2020a; Sharifi-Rad et al., 2018).

5.4. Resultados das comparações dos efeitos das intervenções

Consideramos apresentar nesta revisão somente as meta-análises, ou seja, as análises estatísticas com dois ou mais estudos. Para o desfecho secundário qualidade de vida, apresentamos uma representação de análise pelo fato de este desfecho ter sido apresentado por apenas um dos estudos incluídos. Foram plotadas três meta-análises, como apresentado na Tabela 2.

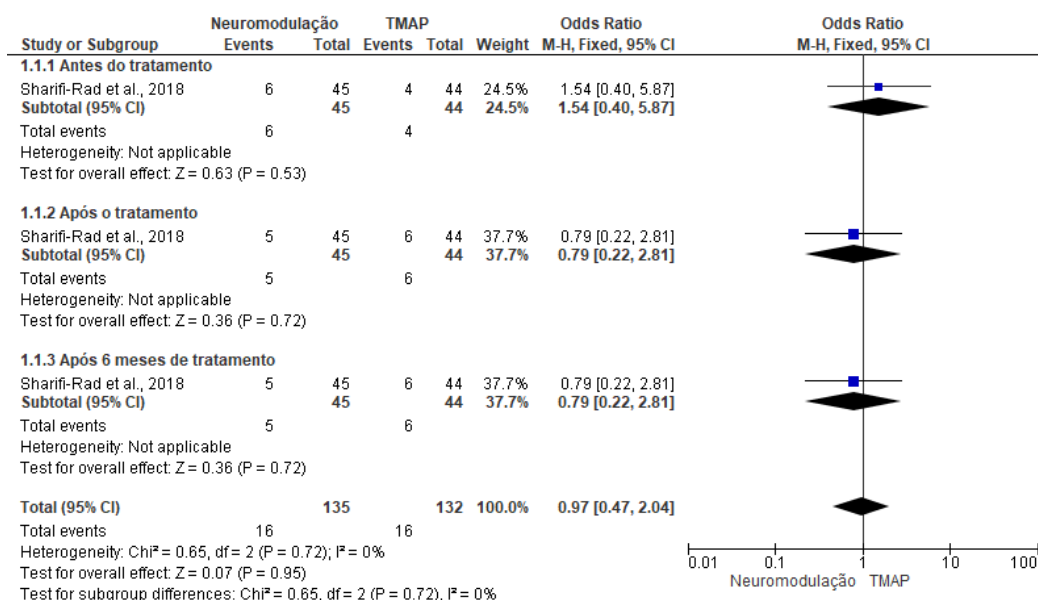
Tabela 2 Resultados extraídos dos estudos incluídos na síntese de meta-análise.

Desfechos	Nº estudos	Nº Participantes	Método estatístico	Estimação de efeito
Qualidade de vida (QoL)	1	89	Odds Ratio (M-H, Radom, 95% IC)	0.97 (0.46, 2.05)
Constipação Intestinal	3	163	Odds Ratio (M-H, Radom, 95% IC)	0.15 (0.07, 0.31)
Incontinência fecal	3	163	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% IC)	0.44 (0.26,0.73)

5.5. Representação de meta-análise score qualidade de vida (QoL)

Nessa representação de meta-análise (Figura 5) foi incluído apenas um único estudo (Sharifi-Rad et al., 2018) que avaliou como desfecho secundário a qualidade de vida. Podemos observar que todos os momentos da avaliação da qualidade de vida pelo questionário (QoL) demonstrados no gráfico tocam a linha da hipótese nula, evidenciando que não houve diferença estatística no desfecho de qualidade de vida comparando o grupo neuromodulação associada à TMAP versus grupo TMAP associada e neuromodulação Sham.

Figura 5 Representação de meta-análise, comparando os grupos neuromodulação transcutânea associada à TMAP versus TMAP associada à neuromodulação Sham, avaliados pelo questionário Score de Qualidade de Vida relacionada à constipação (QoL).



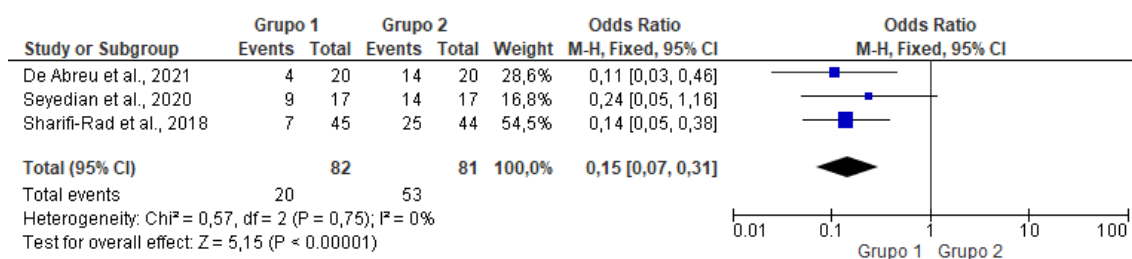
5.6. Meta-análise para melhora da constipação intestinal

Nesta meta-análise (Figura 6) foram incluídos 3 estudos, contendo 163 participantes ao total. Foram comparados 2 grupos: grupo neuromodulação transcutânea associada a outras terapias (Grupo 1) versus grupo outras terapias com ou sem *sham* (Grupo 2). O grupo 1 incluiu pacientes submetidos à neuromodulação associada à uroterapia (de Abreu et al., 2021; Ladi-Seyedian et al., 2020a; Sharifi-Rad et al., 2018). O Grupo 2 incluiu pacientes submetidos à uroterapia ((de Abreu et al., 2021)) ou TMAP (Ladi-Seyedian et al., 2020a; Sharifi-Rad et al., 2018), sem neuromodulação (Ladi-Seyedian et al., 2020a; Sharifi-Rad et al., 2018) ou com neuromodulação simulada (*Sham*) (de Abreu et al., 2021; Sharifi-Rad et al., 2018).

Podemos observar que o estudo de (Ladi-Seyedian et al., 2020a) toca a linha da hipótese nula. Entretanto, os estudos de (de Abreu et al., 2021; Sharifi-Rad et al., 2018) e o diamante, que significa a somatória dos 3 estudos incluídos, são favoráveis ao uso da neuromodulação transcutânea associada a outras terapias (Grupo 1) quando comparada ao grupo outras terapias com ou sem

sham (Grupo 2. Em relação ao número de eventos sobre o total de participantes (desfecho estatístico dicotômico), notamos que o grupo 2 apresentou um número maior em relação aos eventos de constipação.

Figura 6 Meta-análise comparando a neuromodulação transcutânea associada a outras terapias (Grupo 1), versus outras terapias com ou sem sham (Grupo 2), para melhora da constipação intestinal.



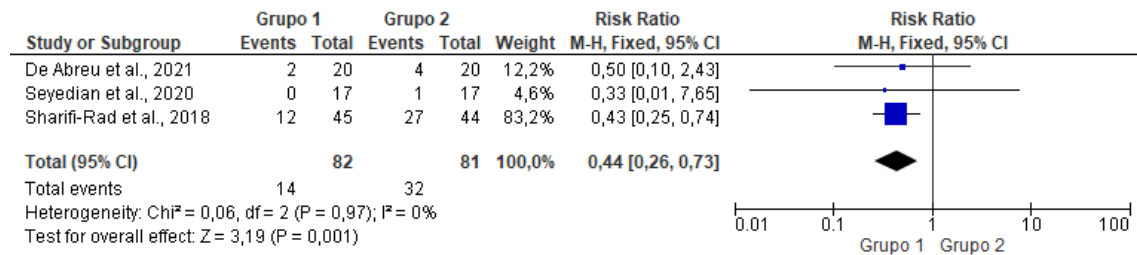
5.7 Meta-análise na melhora da incontinência fecal

Nesta meta-análise (Figura 7) foram incluídos 3 estudos, contendo 163 participantes ao total. Foram comparados 2 grupos: grupo neuromodulação transcutânea associada a outras terapias (Grupo 1) versus grupo outras terapias com ou sem *sham* (Grupo 2). O grupo 1 incluiu pacientes submetidos à neuromodulação associada à uroterapia (de Abreu et al., 2021; Ladi-Seyedian et al., 2020a; Sharifi-Rad et al., 2018). O Grupo 2 incluiu pacientes submetidos à uroterapia ((de Abreu et al., 2021)) ou TMAP (Ladi-Seyedian et al., 2020a; Sharifi-Rad et al., 2018) sem neuromodulação (Ladi-Seyedian et al., 2020a; Sharifi-Rad et al., 2018) ou com neuromodulação simulada (*Sham*) (de Abreu et al., 2021; Sharifi-Rad et al., 2018)

Podemos observar que os estudos de (de Abreu et al., 2021; Ladi-Seyedian et al., 2020a), tocaram a linha da hipótese nula. Entretanto, o estudo de (Sharifi-Rad et al., 2018) e o diamante, que significa a somatória dos 3 estudos incluídos, é favorável ao uso da neuromodulação transcutânea associada a outras terapias (Grupo 1) quando comparado ao grupo outras terapias com ou sem *sham* (Grupo 2). Em relação ao número de eventos sobre

o total de participantes (desfecho estatístico dicotômico), notamos que o grupo 2 apresentou um número maior em relação aos eventos de incontinência fecal.

Figura 7 Meta-análise comparando a neuromodulação transcutânea associada a outras terapias (Grupo 1) versus outras terapias com ou sem sham (Grupo 2), na melhora da incontinência fecal.



5.8 Análise do viés de publicação pelo gráfico de funil

O gráfico em funil, ou *funnel plot*, é a representação gráfica do viés de publicação. No *funnel plot*, o efeito do tratamento (ou da associação) - o *odds ratio* - de cada estudo que compõe a meta-análise é representado no eixo horizontal, e o erro padrão do estudo, no eixo vertical (Duval & Tweedie, 2000; Ioannidis & Trikalinos, 2007; Kossmeier et al., 2019; Terrin et al., 2005). A escala logarítmica é utilizada para garantir que efeitos de mesma magnitude, mas de direções diferentes (OR de 0.5 e 2, por exemplo) fiquem equidistantes de 1 (Duval & Tweedie, 2000; Ioannidis & Trikalinos, 2007; Kossmeier et al., 2019; Terrin et al., 2005). Os estudos com tamanhos amostrais pequenos ficam dispostos na parte inferior do gráfico, pois a precisão em estimar uma medida de associação, ou o efeito de um tratamento (erro padrão), é proporcional ao número de participantes (Kossmeier et al., 2019; Terrin et al., 2005). Na ausência de viés, espera-se que os estudos primários fiquem dispostos no gráfico de maneira simétrica, assemelhando-se a um funil invertido. Assim, deve haver estudos demonstrando resultados positivos e negativos, de tamanhos pequenos e grandes, em proporção similar (Kossmeier et al., 2019; Terrin et al., 2005). Apresenta na escala horizontal a medida de efeito e na escala vertical alguma medida que reflete o tamanho de amostra ou precisão dos estudos incluídos. A simetria pode ser avaliada objetivamente por meio de métodos estatísticos. A aparência simétrica sugere que não houve viés de publicação, como demonstrado nas Figuras 8 e 9

Figura 8 Gráfico de funil da análise comparativa Neuromodulação transcutânea associada a outras terapias versus outras terapias associadas com ou sem Sham, para o desfecho incontinência fecal.

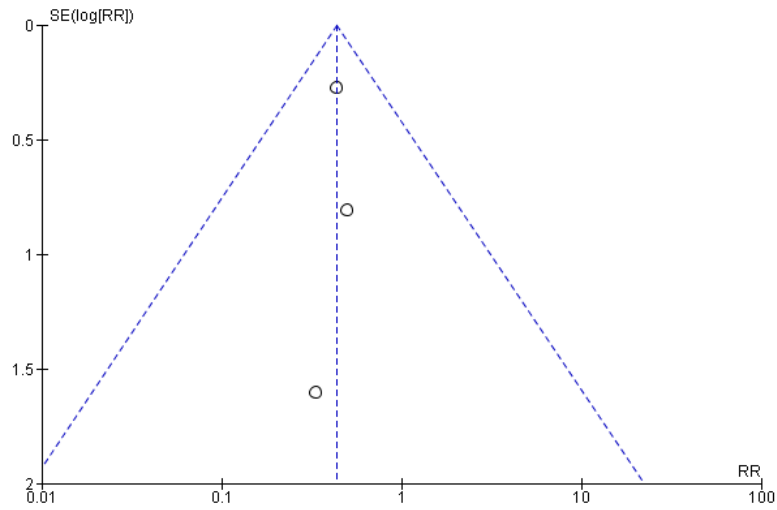
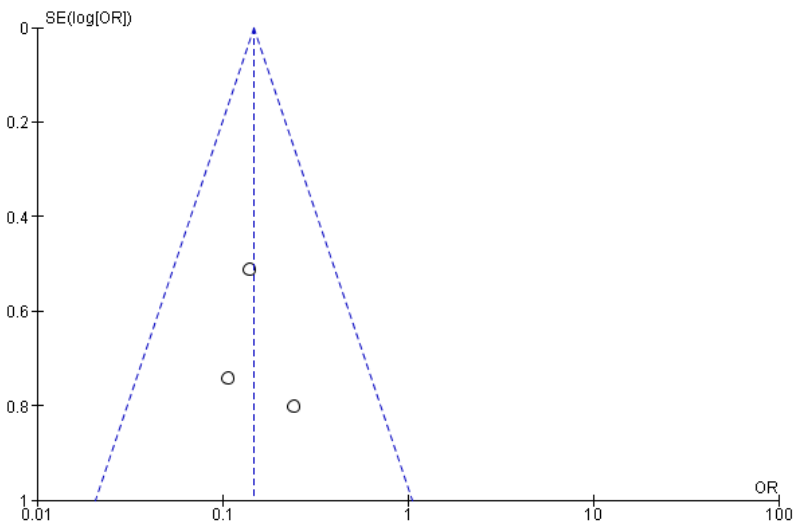


Figura 9 Gráfico de funil da análise comparativa Neuromodulação transcutânea associada a outras terapias versus outras terapias associadas com ou sem Sham, para o desfecho constipação intestinal.



5.9 Qualidade da evidência e nível de recomendações

Nós usamos os princípios do sistema GRADE (Brozek et al., 2021), para analisar a qualidade e o corpo das evidências associadas com os desfechos específicos analisados (melhora do número de evacuações e incontinência fecal), e construímos um sumário de achados utilizando a tabela GRADE (Figura 10).

A abordagem de classificação da tabela GRADE, avalia a qualidade da evidência baseado em sua extensão, na qual podemos ter certeza de que a estimativa de efeito ou associação refletem o item que está sendo avaliado. Alguns itens relevantes fazem parte para classificação em relação ao seu nível de evidência, sendo considerados o risco de viés, a qualidade metodológica, a heterogeneidade dos estudos, a precisão nas estimativas de efeito e o risco de viés de publicação.

Figura 10 Qualidade da evidência científica e força de recomendação para os desfechos de incontinência fecal e constipação intestinal

Neuromodulação transcutânea associada a outras intervenções comparado a outras intervenções com ou sem sham						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com outras intervenções com ou sem sham	Risco com Neuromodulação transcutânea				
Incontinência fecal	395 por 1.000	174 por 1.000 (103 para 288)	RR 0.44 (0.26 para 0.73)	163 (3 ECRs)	⊕⊕⊕⊕ Alta	
Constipação	654 por 1.000	221 por 1.000 (117 para 370)	OR 0.15 (0.07 para 0.31)	163 (3 ECRs)	⊕⊕⊕⊕ Alta	

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidante interval; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio

GRADE WORKING GROUP GRADES OF EVIDENCE

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Baseado no sistema GRADE os desfechos incontinência fecal e constipação intestinal apresentam alta certeza em relação ao nível de evidência, demonstrando que há elevado grau de confiança de que o verdadeiro efeito se aproxima da estimativa do efeito.

6. DISCUSSÃO

A constipação intestinal é uma condição muito prevalente na infância, mas seu tratamento pode ser bastante desafiador. Uma parcela significativa dos pacientes apresenta resposta insatisfatória ao tratamento padrão, composto por medidas farmacológicas e não farmacológicas. Estes pacientes podem evoluir com sintomas crônicos e prejuízo à qualidade de vida. Assim, a busca por métodos adjuvantes ao tratamento padrão vem sendo crescente e tem apresentado boas perspectivas recentemente (Tabbers et al., 2014; Vriesman et al., 2020).

O uso da neuromodulação no tratamento de distúrbios gastrointestinais é reportado desde 1911, para tratamento da constipação e íleo paralítico, mas seu uso em pacientes pediátricos é recente. Nas últimas décadas, a neuroestimulação vem sendo incorporada como uma nova estratégia para o tratamento de sintomas que variam, desde náuseas e vômitos, até distúrbios intestinais e urinários. A experiência com o uso desta modalidade como terapia adjuvante para crianças com distúrbios gastrointestinais vem crescendo, sendo considerada uma estratégia promissora para tratamento de crianças com constipação funcional refratária ao tratamento convencional (Iacona et al., 2019; Lu & Di Lorenzo, 2016).

Dentre as modalidades disponíveis para neuromodulação, as técnicas transcutâneas apresentam vantagens substanciais, com destaque para menor invasividade, custos e riscos de complicações, além da capacidade de ajuste e reversibilidade, particularmente úteis para a população pediátrica (Iacona et al., 2019; Lu & Di Lorenzo, 2016). Assim, a presente revisão buscou especificamente analisar os resultados obtidos por técnicas transcutâneas de neuromodulação para o tratamento da constipação em crianças e adolescentes. A neuromodulação transcutânea mostrou-se eficaz, como terapia adjuvante, para a melhora da constipação e da incontinência fecal retentiva em crianças e adolescentes com constipação. Este efeito foi identificado quando a neuromodulação esteve associada a outras formas de tratamento (TMAP e uroterapia) em comparação a grupos controle ou controle simulado (*Sham*).

A estimulação transcutânea pode ser alcançada por correntes alternadas (interferencial), através de dispositivos mais caros e complexos, ou com corrente pulsada, por meio de dispositivos mais simples (aparelhos portáteis com a corrente TENS) que são baratos, facilmente disponíveis e que podem ser aplicados em caráter domiciliar, após treinamento feito pelo especialista para os pais. Acredita-se que a neuromodulação transcutânea possa atuar em diferentes níveis neurais, na tentativa de restaurar um balanço entre as regulações excitatórias e inibitórias do sistema nervoso central e periférico (Kumsar et al., 2015). A corrente empregada pode levar a estimulação das fibras nervosas, ou estimulação de forma profunda, promovendo a ativação parassimpática e melhora do peristaltismo. Há indícios de que o nervo vago seja uma via importante de estimulação (Lundby et al., 2011). Essa ação se inicia por estímulo das fibras sensoriais e não motoras, aumentando a percepção ao enchimento vesical e retal (Michelsen et al., 2006). O giro cingulado, o córtex sensório-motor e o mesencéfalo atuam nesta sensação progressiva de plenitude, a qual modularia os impulsos eferentes e reflexos miccionais e defecatórios (Kenefick et al., 2003; Ladi-Seyedian et al., 2020a; Sharifi-Rad et al., 2018). Em nossa revisão, dois dos três artigos incluídos utilizaram neuromodulação transcutânea com corrente interferencial (Ladi-Seyedian et al., 2020a; Sharifi-Rad et al., 2018), e um estudo utilizou corrente pulsada, com estimulação sacral (de Abreu et al., 2021), permitindo a análise conjunta de diferentes modalidades de neuromodulação transcutânea.

Sabe-se que a constipação está intimamente associada a sintomas urinários na infância, caracterizando a chamada Disfunção Vesical e Intestinal (*Blader and Bowel Dissfunction* – BBD). A BBD vem sendo considerada como uma entidade muito comum na infância e possivelmente subdiagnosticada, composta por sintomas do trato urinário inferior, como incontinência urinária, urgência miccional, hesitação e disúria, acompanhados de queixas intestinais, principalmente constipação e/ou incontinência fecal retentiva (Dos Santos et al., 2017). As bases fisiopatológicas para a BBD sustentam-se nas interações embriológicas, anatômicas e funcionais entre a bexiga e o intestino. O acúmulo de fezes no reto pode afetar o esvaziamento e a capacidade de retenção da bexiga, por compressão mecânica ou por alterações dos estímulos neurais da

bexiga e dos músculos do assoalho pélvico. Em contrapartida, a retenção urinária voluntária pode levar à sensação reduzida para evacuar, resultando em constipação e/ou encoprese (Halachmi & Farhat, 2008). O tratamento destes pacientes é complexo, multiprofissional e envolve medidas comportamentais (uroterapia padrão), terapia medicamentosa e terapias adjuvantes como a neuromodulação e o *biofeedback* (Dos Santos et al., 2017). Cabe destacar que dois dos três artigos incluídos em nossa revisão (de Abreu et al., 2021; Ladi-Seyedian et al., 2020b), incluíram pacientes com BBD, cujo diagnóstico de constipação havia sido estabelecido de constipação com base nos critérios de Roma IV (Drossman, 2016), mas que possuíam também sintomas do trato urinário inferior.

O treinamento da musculatura do assoalho pélvico (TMAP) consiste em uma série de exercícios simples que buscam aumentar a conscientização das crianças sobre a musculatura pélvica e sobre a ação sinérgica abdominal e perineal. O TMAP pode ter um papel relevante ao ensinar a criança a relaxar esses músculos durante a defecação (Kegel, 1951). Após treinamento realizado por fisioterapeuta, os pacientes são orientados a repetir os exercícios em caráter domiciliar, várias vezes ao dia. A utilização desta terapia em crianças com constipação ou BBD tem potencial para melhorar os sintomas de constipação, sendo considerada como uma opção de tratamento adjuvante (Sharifi-Rad et al., 2018; van Engelenburg-van Lonkhuyzen et al., 2017). Dois dos três artigos incluídos em nossa revisão utilizaram o TMAP como tratamento associado, tanto no grupo de pacientes submetidos à neuromodulação, quanto nos pacientes do grupo controle (Ladi-Seyedian et al., 2020b; Sharifi-Rad et al., 2018).

A constipação está associada a impacto negativo sobre a qualidade de vida da criança, justificada pela presença de sintomas físicos (como dor, esforço evacuatório) e pela repercussão social e psicológica causada principalmente pela incontinência fecal retentiva (Faleiros & Machado, 2006; Vriesman et al., 2020). A avaliação da qualidade de vida na população pediátrica é uma ferramenta relevante para a promoção de saúde e análise da repercussão da doença sobre a vida da criança. Esta avaliação é realizada por meio de instrumentos específicos para avaliação de atitudes e comportamentos nas esferas social, emocional e física (Faleiros & Machado, 2006; Vriesman et al.,

2020). No entanto, a maioria dos ensaios clínicos incluídos nesta revisão não realizaram avaliação da qualidade de vida como desfechos primário ou secundário (de Abreu et al., 2021; Ladi-Seyedian et al., 2020b). O único estudo que relatou impacto na qualidade de vida (Sharifi-Rad et al., 2018) não revelou impacto significativo sobre os escores de qualidade de vida de crianças submetidas à neuromodulação transcutânea. Este resultado, entretanto, pode ser explicado pelo número limitado de pacientes incluídos neste único estudo, impedindo o estabelecimento de conclusões consistentes.

Duas revisões sistemáticas prévias investigaram os efeitos da neuromodulação no tratamento de crianças com constipação. Ng et al.,(2016) relataram não existir evidências suficientes para estabelecer conclusões em relação à efetividade e segurança para neuromodulação transcutânea em crianças com constipação. Entretanto, os autores incluíram apenas um ensaio clínico randomizado, com 46 crianças com constipação de trânsito lento (Chase et al., 2015). Iacona et al (2019) realizaram revisão sistemática ampla, incluindo estudos com diferentes delineamentos, e diferentes modalidades de neuromodulação. Devido à incompatibilidade dos dados, não foi possível realizar qualquer análise estatística. Apesar disso, os autores relataram resultados são positivos e encorajadores.

Nossa revisão sistemática traz como pontos fortes sua metodologia bem delineada e criteriosa, em acordo com as principais orientações metodológicas (Higgins et al., 2019). A busca na literatura foi abrangente, em diferentes bases de dados, e conseguiu identificar estudos relevantes com boa qualidade metodológica. Além disso, diferentemente das revisões sistemáticas previamente publicadas sobre este tema, foi possível realizar duas metanálises sobre os principais desfechos clínicos: constipação intestinal e incontinência fecal retentiva. Os estudos incluídos apresentavam viés de publicação considerado como inexistente pelo *funnel plot* e a heterogeneidade das meta-análises foram consideradas como nula, o que fortalece o nível de evidência e recomendação. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foram classificadas como alta na avaliação da qualidade da evidência e da força de recomendação pelo sistema GRADE, permitindo, pela primeira vez, evidências

robustas da efetividade da neuromodulação transcutânea como método adjuvante para o tratamento de crianças com constipação intestinal.

7. CONCLUSÃO

A neuromodulação transcutânea demonstrou-se eficaz como modalidade de tratamento adjuvante para crianças com constipação intestinal. A associação de neuromodulação transcutânea a outras modalidades de tratamento (TMAP ou uroterapia) demonstrou eficácia significativa para melhora da constipação e da incontinência fecal retentiva.

Os resultados para os desfechos avaliados nesta revisão são concretos. O grau de evidencia científica e a força de recomendação para uso da neuromodulação e considerado com alto, em relação aos desfechos estudados por essa revisão.

7.1 Implicações para práticas clínicas

A utilização da neuromodulação transcutânea como método adjuvante para tratamento da constipação intestinal em crianças apresenta nível alto de recomendação.

7.2. Implicações para pesquisas futuras

Sugere-se que a condução de novos ensaios clínicos randomizados que avaliem o papel da neuromodulação como modalidade isolada na melhora da constipação intestinal na criança e no adolescente e que também avaliem, como desfecho secundário, o impacto da neuromodulação sobre a qualidade de vida associada a constipação

8. REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NESTA REVISÃO

DE ABREU, G. E. et al. Parasacral Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for the Treatment of Children and Adolescents with Bladder and Bowel Dysfunction: A Randomized Clinical Trial. **J Urol**, v. 205, n. 6, p. 1785–1791, 2021.

LADI-SEYEDIAN, S. S.; SHARIFI-RAD, L.; KAJBAFZADEH, A. M. Management of Bladder Bowel Dysfunction in Children by Pelvic Floor Interferential Electrical Stimulation and Muscle Exercises: A Randomized Clinical Trial. **Urology**, v. 144, p. 182–187, 2020.

SHARIFI-RAD, L. et al. Effects of Interferential Electrical Stimulation Plus Pelvic Floor Muscles Exercises on Functional Constipation in Children: A Randomized Clinical Trial. **Am J Gastroenterol**, v. 113, n. 2, p. 295–302, 2018.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bailez, M. M., Cuenca, E. S., Mauri, V., Solana, J., & Di Benedetto, V. (2011). Outcome of males with high anorectal malformations treated with laparoscopic-assisted anorectal pull-through: Preliminary results of a comparative study with the open approach in a single institution. *Journal of Pediatric Surgery*, *46*(3), 473–477. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.08.007>
- Bardisa-Ezcurra, L., Ullman, R., & Gordon, J. (2010). Diagnosis and management of idiopathic childhood constipation: summary of NICE guidance. *Bmj*, *340*, c2585. <https://doi.org/10.1136/bmj.c2585>
- Benninga, M. A., Nurko, S., Faure, C., Hyman, P. E., St. James Roberts, I., & Schechter, N. L. (2016). Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*, *150*(6), 1443-1455.e2. <https://doi.org/https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.016>
- Berger, M. Y., Tabbers, M. M., Kurver, M. J., Boluyt, N., & Benninga, M. A. (2012). Value of abdominal radiography, colonic transit time, and rectal ultrasound scanning in the diagnosis of idiopathic constipation in children: a systematic review. *J Pediatr*, *161*(1), 42–44. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.12.045>
- Bharucha, A. E., Pemberton, J. H., & Locke 3rd, G. R. (2013). American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology*, *144*(1), 218–238. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.10.028>
- Bongers, M. E. J., Van Wijk, M. P., Reitsma, J. B., & Benninga, M. A. (2010). Long-Term Prognosis for Childhood Constipation: Clinical Outcomes in Adulthood. *PEDIATRICS*, *126*(1), e156–e162. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1009>
- Brozek, J. L., Canelo-Aybar, C., Akl, E. A., Bowen, J. M., Bucher, J., Chiu, W. A., Cronin, M., Djulbegovic, B., Falavigna, M., Guyatt, G. H., Gordon, A. A., Hilton Boon, M., Hutubessy, R. C. W., Joore, M. A., Katikireddi, V., LaKind, J., Langendam, M., Manja, V., Magnuson, K., ... Schünemann, H. J. (2021). GRADE Guidelines 30: the GRADE approach to assessing the certainty of

- modeled evidence-An overview in the context of health decision-making. *J Clin Epidemiol*, 129, 138–150. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.09.018>
- Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., Chandler, J., Welch, V. A., Higgins, J. P. T., & Thomas, J. (2019). Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database Syst Rev*, 10, ED000142.
- de Abreu, G. E., de Souza, L. A., da Fonseca, M. L. V, Barbosa, T. B. C., de Mello, E. R. D., Nunes, A. N. B., & Barroso Jr., U. O. (2021). Parasacral Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for the Treatment of Children and Adolescents with Bladder and Bowel Dysfunction: A Randomized Clinical Trial. *J Urol*, 205(6), 1785–1791. <https://doi.org/10.1097/ju.0000000000001579>
- De Moraes, M. B., & Maffei, H. V. L. (2000). Constipação intestinal. *J Pediatr*, 76(2), 147–156.
- Dos Santos, J., Lopes, R. I., & Koyle, M. A. (2017). Bladder and bowel dysfunction in children: An update on the diagnosis and treatment of a common, but underdiagnosed pediatric problem. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*, 11(1-2Suppl1), S64–S72. <https://doi.org/10.5489/CUAJ.4411>
- Drossman, D. A. (2016). Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*, 150(6), 1262-1279.e2. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2016.02.032>
- Duval, S., & Tweedie, R. (2000). Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics*, 56(2), 455–463. <https://doi.org/10.1111/J.0006-341X.2000.00455.X>
- Faleiros, F. T. V., & Machado, N. C. (2006). Assessment of health-related quality of life in children with functional defecation disorders. *Jornal de pediatria*, 82(6), 421–425. <https://doi.org/10.2223/JPED.1530>
- Fuentes, J. P., Armijo Olivo, S., Magee, D. J., & Gross, D. P. (2010). Effectiveness of Interferential Current Therapy in the Management of Musculoskeletal Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Physical*

- Therapy*, 90(9), 1219–1238. <https://doi.org/10.2522/ptj.20090335>
- Goats, G. C. (1990). Interferential current therapy. *British Journal of Sports Medicine*, 24(2), 87–92. <https://doi.org/10.1136/bjism.24.2.87>
- Hagstroem, S., Mahler, B., Madsen, B., Djurhuus, J. C., & Rittig, S. (2009). Transcutaneous electrical nerve stimulation for refractory daytime urinary urge incontinence. *J Urol*, 182(4 Suppl), 2072–2078. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.05.101>
- Halachmi, S., & Farhat, W. A. (2008). Interactions of Constipation, Dysfunctional Elimination Syndrome, and Vesicoureteral Reflux. *Advances in Urology*. <https://doi.org/10.1155/2008/828275>
- Higgins, J. P. T., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., Savović, J., Schulz, K. F., Weeks, L., & Sterne, J. A. C. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*, 343.
- Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (2019). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. John Wiley & Sons.
- Hyams, J. S., Di Lorenzo, C., Saps, M., Shulman, R. J., Staiano, A., & Van Tilburg, M. (2016). Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/adolescent. *Gastroenterology*, 150(6), 1456-1468.e2. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2016.02.015>
- Iacona, R., Ramage, L., & Malakounides, G. (2019). Current State of Neuromodulation for Constipation and Fecal Incontinence in Children: A Systematic Review. *Eur J Pediatr Surg*, 29(6), 495–503. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1677485>
- Ioannidis, J. P. A., & Trikalinos, T. A. (2007). The appropriateness of asymmetry tests for publication bias in meta-analyses: A large survey. *CMAJ*, 176(8), 1091–1096. <https://doi.org/10.1503/cmaj.060410>
- Iqbal, F., Thomas, G. P., Tan, E., Askari, A., Dastur, J. K., Nicholls, J., & Vaizey, C. J. (2016). Transcutaneous Sacral Electrical Stimulation for Chronic

- Functional Constipation. *Dis Colon Rectum*, 59(2), 132–139.
<https://doi.org/10.1097/dcr.0000000000000523>
- Joensson, I. M., Hagstroem, S., Siggaard, C., Bower, W., Djurhuus, J., & Krogh, K. (2015). Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Increases Rectal Activity in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*.
- Kegel, A. H. (1951). Physiologic therapy for urinary stress incontinence. *Journal of the American Medical Association*, 146(10), 915–917.
- Kenefick, N. J., Emmanuel, A., Nicholls, R. J., & Kamm, M. A. (2003). Effect of sacral nerve stimulation on autonomic nerve function. *British Journal of Surgery*, 90(10), 1256–1260. <https://doi.org/10.1002/bjs.4196>
- Kerur, B., Kantekure, K., Bonilla, S., Orkin, B., & Flores, A. F. (2014). Management of Chronic Intractable Constipation in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 59(6), 754–757.
<https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000535>
- Knowles, C. H., De Giorgio, R., Kapur, R. P., Bruder, E., Farrugia, G., Geboes, K., Lindberg, G., Martin, J. E., Meier-Ruge, W. A., Milla, P. J., Smith, V. V., Vandervinden, J. M., Veress, B., & Wedel, T. (2010). The London Classification of gastrointestinal neuromuscular pathology: report on behalf of the Gastro 2009 International Working Group. *Gut*, 59(7), 882–887.
<https://doi.org/10.1136/gut.2009.200444>
- Koppen, I. J. N., Wiklendt, L., Yacob, D., Di Lorenzo, C., Benninga, M. A., & Dinning, P. G. (2018). Motility of the left colon in children and adolescents with functional constipation; a retrospective comparison between solid-state and water-perfused colonic manometry. *Neurogastroenterology & Motility*, 30(9), e13401.
- Kossmeier, M., Tran, U. S., & Voracek, M. (2019). Visual Inference for the Funnel Plot in Meta-Analysis. In *Zeitschrift fur Psychologie / Journal of Psychology* (Vol. 227, Número 1, p. 83–89). <https://doi.org/10.1027/2151-2604/a000358>
- Kumsar, Ş., Keskin, U., Akay, A., Bilgilişoy, U. T., Erdem, Ş. R., Peşkirçioğlu, Ç. L., & Özkardeş, H. (2015). Effects of Sacral Neuromodulation on Isolated Urinary Bladder Function in a Rat Model of Spinal Cord Injury.

Neuromodulation: Technology at the Neural Interface, 18(1), 67–75.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1111/ner.12189>

Ladi-Seyedian, S. S., Sharifi-Rad, L., & Kajbafzadeh, A. M. (2020a). Management of Bladder Bowel Dysfunction in Children by Pelvic Floor Interferential Electrical Stimulation and Muscle Exercises: A Randomized Clinical Trial. *Urology*, 144, 182–187.
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.07.015>

Ladi-Seyedian, S. S., Sharifi-Rad, L., & Kajbafzadeh, A. M. (2020b). Management of Bladder Bowel Dysfunction in Children by Pelvic Floor Interferential Electrical Stimulation and Muscle Exercises: A Randomized Clinical Trial. *Urology*, 144, 182–187.
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.07.015>

Lecompte, J.-F., Hery, G., Guys, J.-M., & Louis-Borrione, C. (2015). Evaluation of transcutaneous electrical posterior tibial nerve stimulation for the treatment of fecal and urinary leaks in children: preliminary results. *Journal of Pediatric Surgery*, 50(4), 630–633.

Levy, E. I., Lemmens, R., Vandenplas, Y., & Devreker, T. (2017). Functional constipation in children: challenges and solutions. *Pediatric Health Med Ther*, 8, 19–27. <https://doi.org/10.2147/PHMT.S110940>

Lewis, M. L., Palsson, O. S., Whitehead, W. E., & van Tilburg, M. A. L. (2016). Prevalence of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents. *The Journal of pediatrics*, 177, 39-43. e3.

Lin, Z., Sarosiek, I., & McCallum, R. W. (2007). Gastrointestinal electrical stimulation for treatment of gastrointestinal disorders: gastroparesis, obesity, fecal incontinence, and constipation. *Gastroenterol Clin North Am*, 36(3), 713–734, x–xi. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2007.07.007>

Loening-Baucke, V. (2011). *Constipation and Fecal Incontinence. Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. Philadelphia: Saunders.

Loening-Baucke, Vera. (2011). Constipation and fecal incontinence. In *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease* (p. 127-135. e2). Elsevier.

- Lu, P. L., & Di Lorenzo, C. (2016). Neurostimulation of the gastrointestinal tract in children: is it time to shock the gut? *Current opinion in pediatrics*, 28(5), 631–637.
- Lundby, L., Møller, A., Buntzen, S., Krogh, K., Vang, K., Gjedde, A., & Laurberg, S. (2011). Relief of Fecal Incontinence by Sacral Nerve Stimulation Linked to Focal Brain Activation. *Diseases of the Colon & Rectum*, 54(3). https://journals.lww.com/dcrjournal/Fulltext/2011/03000/Relief_of_Fecal_Incontinence_by_Sacral_Nerve.10.aspx
- Michelsen, H. B., Buntzen, S., Krogh, K., & Laurberg, S. (2006). Rectal Volume Tolerability and Anal Pressures in Patients With Fecal Incontinence Treated With Sacral Nerve Stimulation. *Diseases of the Colon & Rectum*, 49(7), 1039–1044. <https://doi.org/10.1007/s10350-006-0548-8>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & Group, P. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*, 6(7), e1000097.
- Mousa, H. M., Barsamian, J. M., Benitez, A. J., Webster, J. M., & Fiorino, K. N. ([s.d.]). Pediatric Constipation: an Epidemiologic and Physiologic Approach to Guide a Stepwise Approach to its Management. *Current Treatment Options in Pediatrics*, 6(3), 155–169. <https://doi.org/10.1007/s40746-020-00199-z>
- Ng, R. T., Lee, W. S., Ang, H. L., Teo, K. M., Yik, Y. I., & Lai, N. M. (2016). Transcutaneous electrical stimulation (TES) for treatment of constipation in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010873.pub4>
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan— a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic reviews*, 5(1), 1–10.
- Pijpers, M., Bongers, M., Benninga, M., & Berger, M. (2010). Functional Constipation in Children: A Systematic Review on Prognosis and Predictive Factors. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 50(3), 256–268. <https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e3181afcdc3>

- Quintiliano, F., Veiga, M. L., Moraes, M., Cunha, C., de Oliveira, L. F., Lordelo, P., Bastos Netto, J. M., & Barroso Júnior, U. (2015). Transcutaneous parasacral electrical stimulation vs oxybutynin for the treatment of overactive bladder in children: a randomized clinical trial. *J Urol*, *193*(5 Suppl), 1749–1753. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.12.001>
- Rasquin, A., Di Lorenzo, C., Forbes, D., Guiraldes, E., Hyams, J. S., Staiano, A., & Walker, L. S. (2006). Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*, *130*(5), 1527–1537. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.08.063>
- Ross, S. D., Sheinait, I. A., Harrison, K. J., Kvasz, M., Connelly, J. E., Shea, S. A., & Allen, I. E. (2000). Systematic review and meta-analysis of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. *Sleep*, *23*(4), 519–532.
- Sharifi-Rad, L., Ladi-Seyedian, S. S., Manouchehri, N., Alimadadi, H., Allahverdi, B., Motamed, F., & Fallahi, G. H. (2018). Effects of Interferential Electrical Stimulation Plus Pelvic Floor Muscles Exercises on Functional Constipation in Children: A Randomized Clinical Trial. *Am J Gastroenterol*, *113*(2), 295–302. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.459>
- Stovold, E., Beecher, D., Foxlee, R., & Noel-Storr, A. (2014). Study flow diagrams in Cochrane systematic review updates: an adapted PRISMA flow diagram. *Syst Rev*, *3*, 54. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-3-54>
- Tabbers, M. M., DiLorenzo, C., Berger, M. Y., Faure, C., Langendam, M. W., Nurko, S., Staiano, A., Vandenplas, Y., & Benninga, M. A. (2014). Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, *58*(2), 258–274. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000266>
- Terrin, N., Schmid, C. H., & Lau, J. (2005). In an empirical evaluation of the funnel plot, researchers could not visually identify publication bias. *Journal of Clinical Epidemiology*, *58*(9), 894–901. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.01.006>

- van den Berg, M. M., Benninga, M. A., & Di Lorenzo, C. (2006). Epidemiology of childhood constipation: a systematic review. *Am J Gastroenterol*, *101*(10), 2401–2409. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00771.x>
- van der Wilt, A. A., van Wunnik, B. P., Sturkenboom, R., Han-Geurts, I. J., Melenhorst, J., Benninga, M. A., Baeten, C. G., & Breukink, S. O. (2016). Sacral neuromodulation in children and adolescents with chronic constipation refractory to conservative treatment. *Int J Colorectal Dis*, *31*(8), 1459–1466. <https://doi.org/10.1007/s00384-016-2604-8>
- van Engelenburg-van Lonkhuyzen, M. L., Bols, E. M. J., Benninga, M. A., Verwijs, W. A., & de Bie, R. A. (2017). Effectiveness of Pelvic Physiotherapy in Children With Functional Constipation Compared With Standard Medical Care. *Gastroenterology*, *152*(1), 82–91. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2016.09.015>
- Vandenplas, Y., & Devreker, T. (2019). Functional constipation in children. *Jornal de Pediatria*, *95*(1), 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.02.005>
- Veiga, M. L., Costa, E. V, Portella, I., Nacif, A., Martinelli Braga, A. A., & Barroso Jr., U. (2016). Parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation for overactive bladder in constipated children: The role of constipation. *J Pediatr Urol*, *12*(6), 396.e1-396.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2016.04.047>
- Veiga, M. L., Lordêlo, P., Farias, T., & Barroso Jr., U. (2013). Evaluation of constipation after parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation in children with lower urinary tract dysfunction--a pilot study. *J Pediatr Urol*, *9*(5), 622–626. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2012.06.006>
- Volk, A., Karbasiyan, M., Semmler, A., Todt, U., Urbach, H., Klockgether, T., & Linnebank, M. (2007). Adult index patient with Currarino syndrome due to a novel HLXB9 mutation, c.336dupG (p.P113fsX224), presenting with Hirschsprung's disease, cephalgia, and lumbodynia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, *79*(3), 249–251. <https://doi.org/10.1002/bdra.20340>
- Vriesman, M. H., Koppen, I. J. N., Camilleri, M., Di Lorenzo, C., & Benninga, M. A. (2020). Management of functional constipation in children and adults. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *17*(1), 21–39.

<https://doi.org/10.1038/s41575-019-0222-y>

Youssef, N. N., Langseder, A. L., Verga, B. J., Mones, R. L., & Rosh, J. R. (2005). Chronic childhood constipation is associated with impaired quality of life: a case-controlled study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 41(1), 56–60. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000167500.34236.6a>

7. APÊNDICES

7.1. Tabela do julgamento de risco de viés (apêndice 1)

TABELA RISCO DE VIES BASEADA NO COCHRANE HADDBOOK 2019		
Risco de viés	Julgamento	Justificativa
Viés de seleção		
Geração da sequência aleatória	Baixo risco de viés (verde) Incerto risco de viés (amarelo) Alto risco de viés (vermelho)	Descrição do julgamento
Ocultação de alocação	Baixo risco de viés (verde) Incerto risco de viés (amarelo) Alto risco de viés (vermelho)	Descrição do julgamento
Viés de performance		
Cegamento de participantes e profissionais	Baixo risco de viés (verde) Incerto risco de viés (amarelo) Alto risco de viés (vermelho)	Descrição do julgamento
Viés de detecção		
Cegamento de avaliadores de desfecho	Baixo risco de viés (verde) Incerto risco de viés (amarelo) Alto risco de viés (vermelho)	Descrição do julgamento
Viés de atrito		
Desfechos incompletos	Baixo risco de viés (verde) Incerto risco de viés (amarelo) Alto risco de viés (vermelho)	Descrição do julgamento
Viés de relato		
Relato de desfecho seletivo	Baixo risco de viés (verde) Incerto risco de viés (amarelo) Alto risco de viés (vermelho)	Descrição do julgamento
Outros vieses		
Outras fontes de viés	Baixo risco de viés (verde) Incerto risco de viés (amarelo) Alto risco de viés (vermelho)	Descrição do julgamento

7.1.1. Tabela julgamento do risco de viés (de Abreu et al., 2021).

<i>Parassacral Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for the Treatment of Children and Adolescents with Bladder and Bowel Dysfunction: A Randomized Clinical Trial</i>		
Risco de viés	Julgamento	Justificativa
Viés de seleção		
Geração da sequência aleatória	Baixo risco de viés	Geração de números randômicos por computador.
Ocultação de alocação	Baixo risco de viés	Envelope sequenciais numerados, opacos e selados.
Viés de performance		
Cegamento de participantes e profissionais	Baixo risco de viés	Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.
Viés de detecção		
Cegamento de avaliadores de desfecho	Baixo risco de viés	Cegamento de avaliadores de desfecho e foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.
Viés de atrito		
Desfechos incompletos	Baixo risco de viés	Não houve perda de dados dos desfechos.
Viés de relato		
Relato de desfecho seletivo	Baixo risco de viés	O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto.
Outros vieses		
Outras fontes de viés	Baixo risco de viés	O estudo parece estar livres de outras fontes de viés.

7.1.2. Tabela julgamento do risco de viés (Ladi-Seyedian et al., 2020a)

<i>Management of Bladder Bowel Dysfunction in Children by Pelvic Floor Interferential Electrical Stimulation and Muscle Exercises: A Randomized Clinical Trial</i>		
Risco de viés	Julgamento	Justificativa
Viés de seleção		
Geração da sequência aleatória	Baixo risco de viés	Geração de números randômicos por computador.
Ocultação de alocação	Risco de viés incerto	Informação insuficiente sobre o processo de ocultação de alocação para permitir julgamento.
Viés de performance		
Cegamento de participantes e profissionais	Baixo risco de viés	Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.
Viés de detecção		
Cegamento de avaliadores de desfecho	Baixo risco de viés	Cegamento de avaliadores de desfecho e foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.
Viés de atrito		
Desfechos incompletos	Alto risco de viés	Razões para perda de dados pode estar relacionada ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os grupos de intervenção;
Viés de relato		
Relato de desfecho seletivo	Baixo risco de viés	O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto.
Outros vieses		
Outras fontes de viés	Baixo risco de viés	O estudo parece estar livres de outras fontes de viés.

7.1.3. Tabela julgamento do risco de viés (Sharifi-Rad et al., 2018)

<i>Management of Bladder Bowel Dysfunction in Children by Pelvic Floor Interferential Electrical Stimulation and Muscle Exercises: A Randomized Clinical Trial</i>		
Risco de viés	Julgamento	Justificativa
Viés de seleção		
Geração da sequência aleatória	Baixo risco de viés	Geração de números randômicos por computador.
Ocultação de alocação	Risco de viés incerto	Informação insuficiente sobre o processo de ocultação de alocação para permitir julgamento.
Viés de performance		
Cegamento de participantes e profissionais	Baixo risco de viés	Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.
Viés de detecção		
Cegamento de avaliadores de desfecho	Baixo risco de viés	Cegamento de avaliadores de desfecho e foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.
Viés de atrito		
Desfechos incompletos	Alto risco de viés	Razões para perda de dados pode estar relacionada ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os grupos de intervenção;
Viés de relato		
Relato de desfecho seletivo	Baixo risco de viés	O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto.
Outros vieses		
Outras fontes de viés	Baixo risco de viés	O estudo parece estar livres de outras fontes de viés.

7.1.4. Formulário de extração de dados (apêndice 2)

FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS

COCHRANE HADBOOK

ID – Autor, ano da publicação:

O que será perguntado ao autor:

MÉTODO

1. Desenho:
2. Multicentrico ou único-centro:
3. Período do estudo:
4. Justificativa para o tamanho da amostra:
5. Geração da alocação:
6. Outil da alocação:
7. Mascaramento dos participantes e investigadores:
8. Mascaramento dos avaliadores de desfecho:
9. Dados dos desfechos incompletos:
10. Relato seletivo:
11. Outros vieses:

PARTICIPANTES

1. N:
2. Sexo:
3. Idade (média):
4. Cenário do estudo:
5. Critério de inclusão:
6. Critério de exclusão:

INTERVENÇÃO

1. Grupo experimental:
2. Grupo controle:

DESFECHOS AVALIADOS

1. Desfechos:

NOTA

1. Observações:

7.1.5. Formulário de extração de dados (de Abreu et al., 2021)

FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS

COCHRANE HADBOOK

ID – Autor, ano da publicação: *de Abreu et al., 2021*

O que será perguntado ao autor:

MÉTODO

1. Desenho: *ensaio clínico randomizado*.
2. Multicentrico ou único-centro: *Único- centro - Centro de Distúrbios Urinários da Criança (CEDIMI), Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brasil*.
3. Período do estudo: *maio de 2015 a fevereiro de 2018, totalizando 26 meses*.
4. Justificativa para o tamanho da amostra: *não relata*.
5. Geração da alocação: *Geração de números randômicos por computador. (Baixo risco de viés)*.
6. Outil da alocação: *envelope sequencias numerados, opacos e selados. (Baixo risco de viés)*.
7. Mascaramento dos participantes e investigadores: *Cegamento de participantes e profissionais assegurados e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado. (Baixo risco de viés)*.
8. Mascaramento dos avaliadores de desfecho: *Cegamento de avaliadores de desfecho e foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado. (Baixo risco de viés)*.
9. Dados dos desfechos incompletos: *não houve perda de dados dos desfechos. (Baixo risco de viés)*.
10. Relato seletivo: *o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos pré – especificafos que são de interesse foram reportados de acordo com o que foi proposto. (Baixo risco de viés). O estudo parece estar livres de outras fontes de viés. (Baixo risco de viés)*.
11. Outros vieses: *o estudo parece estar livre de outras fontes de viés. (Baixo risco de viés)*.

PARTICIPANTES

1. N: *40 participantes*.
2. Sexo: *não relata*.
3. Idade (média): *5 – 7 anos*.
4. Cenário do estudo: *Neuromodulação (PTNS) versus Grupo Sham*.
5. Critério de inclusão: *pacientes que buscavam tratamento de urologia de 5 a 17 anos com disfunção da bexiga e do intestino, definida como presença de Constipação intestinal funcional associada a sintomas do trato urinário inferior, sem tratamento prévio*.
6. Critério de exclusão: *pacientes com alterações neurológicas e/ou anatômicas do trato urinário e/ou digestivo, impossibilitados de comparecer às sessões de tratamento 3 vezes por semana, portadores de diabetes mellitus e/ou diabetes insípido e em uso de anticolinérgicos ou laxantes*.

INTERVENÇÃO

1. Grupo experimental: *Neuromodulação (PTNS)*.
2. Grupo controle: *Grupo Sham*.

DESFECHOS AVALIADOS

1. Desfecho: *Crítérios de Roma IV avaliar constipação intestinal funcional (1. frequência das evacuações; 2. dificuldade ou dor ao defecar; 3. sensação de incompletoevacuação; 4. dor abdominal; 5. tempo gasto no banheiro >5 minutos; 6. uso de laxantes ou assistência digital; 7. tentativas fracassadas de evacuação por 24 horas; e 8. Constipação duração dos sintomas). A Escala de Fezes de Bristol. A ultrassonografia avaliou a urina residual pós-miccional e diâmetro retal*.

NOTA

1. Observações: *não relata*.

7.1.6. Formulário de extração de dados (Ladi-Seyedian et al., 2020a)

FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS

COCHRANE HADBOOK

ID – Autor, ano da publicação: *Ladi-Seyedian et al., 2020*

O que será perguntado ao autor:

MÉTODO

1. Desenho: *Ensaio clínico randomizado.*
2. Multicentrico ou único-centro: *Único- centro – em Teerã, Irã.*
3. Período do estudo: *maio de 2015 a fevereiro de 2018, correspondendo 26 meses.*
4. Justificativa para o tamanho da amostra: *não relata.*
5. Geração da alocação: *Geração de números randômicos por computador. (Baixo risco de viés).*
6. Outilação da alocação: *envelope sequencias numerados, opacos e selados. (Baixo risco de viés).*
7. Mascaramento dos participantes e investigadores: *Cegamento de participantes e profissionais assegurados e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado. (Baixo risco de viés).*
8. Mascaramento dos avaliadores de desfecho: *Cegamento de avaliadores de desfecho e foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado. (Baixo risco de viés).*
9. Dados dos desfechos incompletos: *razões para perda de dados pode estar relacionada ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entres os grupos de intervenção. (perdas maiores de 20%). (alto risco de viés).*
10. Relato seletivo: *o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos pré – especificafos que são de interesse foram reportados de acordo com o que foi proposto. (Baixo risco de viés). O estudo parece estar livres de outras fontes de viés. (Baixo risco de viés).*
11. Outros vieses: *o estudo parece estar livre de outras fontes de viés. (Baixo risco de viés).*

PARTICIPANTES

1. N: *34 participantes.*
2. Sexo: *6 meninos e 28 meninas.*
3. Idade (média): *7,4 ± 2,2 anos.*
4. Cenário do estudo: *Neuromodulação (corrente interferencial) versus treinamento da musculatura do assoalho pélvico associado a neuromodulação (corrente interfeferencial).*
5. Critério de inclusão: *crianças com mais de 5 anos, história de disfunção do trato urinário inferior com base nos sintomas clínicos, preenchimento dos critérios diagnósticos de constipação de acordo com os critérios de Roma IV.*
6. Critério de exclusão: *doença neuropática, defeitos anatômicos e retardo mental.*

INTERVENÇÃO

1. Grupo experimental: *Neuromodulação (corrente interferencial).*
1. Grupo controle: *treinamento da musculatura do assoalho pelvico associado a neuromodulação (corrente interfeferencial).*

DESFECHOS AVALIADOS

1. Desfecho: *utilizando parâmetros subjetivos (presença ou ausência de constipação, incontinência diurna, molhagem noturna e número de episódios de molhagem).*

NOTA

1. Observações: *não relata.*

7.1.7. Formulário de extração de dados (Sharifi-Rad et al., 2018)

FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS

COCHRANE HADBOOK

ID – Autor, ano da publicação: *Sharifi-Rad et al., 2018*

O que será perguntado ao autor:

MÉTODO

1. Desenho: *Ensaio clínico randomizado.*
2. Multicentrico ou único-centro: *Único- centro – em Teerã, Irã.*
3. Período do estudo: *Janeiro de 2014 a abril de 2017, correspondendo 40 meses.*
4. Justificativa para o tamanho da amostra: *não relata.*
5. Geração da alocação: *Geração de números randômicos por computador. (Baixo risco de viés).*
6. Oultação da alocação: *envelope sequencias numerados, opacos e selados. (Baixo risco de viés).*
7. Mascaramento dos participantes e investigadores: *Cegamento de participantes e profissionais assegurados e é improvável que o cegamento tenha sido queadro. (Baixo risco de viés).*
8. Mascaramento dos avaliadores de desfecho: *Cegamento de avaliadores de desfecho e foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado. (Baixo risco de viés).*
9. Dados dos desfechos incompletos: *não houve perda de dados dos desfechos. (Baixo risco de viés).*
10. Relato seletivo: *o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos pré – especificafos que são de interse foram reportados de acordo com o que foi proposto. (Baixo risco de viés). O estudo parece estar livres de outras fontes de viés. (Baixo risco de viés).*
11. Outros vieses: *o estudo parece estar livre de outras fontes de viés. (Baixo risco de viés).*

PARTICIPANTES

1. N: *90 participantes.*
2. Sexo: *46 meninos e 44 meninas.*
3. Idade (média): *6,5 ± 2,3 anos.*
4. Cenário do estudo: *Neuromodulação (corrente interferencial) versus treinamento da musculatura do assoalho pelvico associado a neuromodulação (corrente inteferencial).*
5. Critério de inclusão: *Pacientes pediátricos que apresentavam constipação, frequência de defecação inferior a três vezes por semana, história positiva para passagem de fezes duras, episódios de sujeira fecal, forma anormal de fezes e defecação dolorosa.*
6. Critério de exclusão: *doenças inflamatórias e metabólicas, distúrbios neurológicos e psiquiátricos, doença de Hirschsprung e também história positiva de cirurgias de esfíncter abdominal ou anal.*

INTERVENÇÃO

1. Grupo experimental: *Neuromodulação (corrente interferencial).*
7. Grupo controle: *treinamento da musculatura do assoalho pelvico associado a neuromodulação (corrente inteferencial).*

DESFECHOS AVALIADOS

1. Desfecho: *O desfecho primário foi definido como ausência de constipação funcional de acordo com os critérios de Roma III. Os resultados secundários foram medir um aumento na frequência de defecação de duas vezes por semana mais do que o valor basal, ausência de episódios de sujeira fecal, ausência de forma anormal de fezes, medição da dor e escores de constipação. As mudanças nos escores de QV relacionados à constipação também foram comparadas entre os dois grupos.*

NOTA

1. Observações: *não relata.*

7.1.8. Características dos estudos excluídos (apêndice 3)

Estudo	Razão de exclusão
<u>Chase</u> <u>2005</u>	<p>Este foi um estudo piloto de grupo único de oito crianças (7 a 16 anos) avaliando os efeitos do TENS (<i>Transcutaneous electrical nerve stimulation</i>) em crianças que tinham constipação crônica resistente ao tratamento e sujeira que não tinham várias opções de tratamento</p> <p>Excluído com base no desenho do estudo</p>
<u>Chase</u> <u>2009</u>	<p>Este foi um estudo piloto não randomizado que avaliou a eficácia do TENS (<i>Transcutaneous electrical nerve stimulation</i>) doméstico diário na melhoria dos hábitos intestinais de crianças com constipação por trânsito lento</p> <p>Este estudo recrutou crianças que responderam mal em um ensaio clínico randomizado (RTC) anterior sobre TENS (<i>Transcutaneous electrical nerve stimulation</i>) e constipação por trânsito lento</p> <p>Excluído com base no desenho do estudo</p>
<u>Clarke</u> <u>2012</u>	<p>Este foi um estudo de grupo único não randomizado antes e depois que avaliou a sequência de propagação do cólon de um grupo de crianças com constipação por trânsito lento após a aplicação de TENS (<i>Transcutaneous electrical nerve stimulation</i>)</p> <p>Excluído com base no desenho do estudo</p>
<u>Dwyer</u> <u>2014</u>	<p>Um estudo de coorte prospectivo que avaliou o uso de neuromodulação sacral em crianças com síndrome de eliminação disfuncional, que incluiu disfunção intestinal ou da bexiga</p> <p>Excluído com base no desenho do estudo e na população avaliada</p>
<u>Iacona</u> <u>2019</u>	<p>Uma revisão sistemática da literatura sobre o uso de neuromodulação em crianças para constipação e sujidade refratária ao médico tratamento.</p> <p>Excluído com base no tipo de artigo</p>
<u>Ismail</u> <u>2009</u>	<p>Um estudo de acompanhamento não randomizado que avaliou a eficácia da aplicação diária do TENS (<i>Transcutaneous electrical nerve stimulation</i>) em casa em participantes que responderam mal à aplicação três vezes por</p>

	semana do TENS (<i>Transcutaneous electrical nerve stimulation</i>) em um ensaio clínico randomizado (RCT)
	Excluído com base no desenho do estudo
<u>Joensson</u> <u>2015</u>	Um ensaio randomizado duplo-cego controlado que avaliou o efeito agudo da estimulação elétrica nervosa transcutânea na motilidade retal em crianças com bexiga hiperativa
	Excluído com base nos desfechos de interesse
<u>Ng RT</u> <u>2016</u>	Uma revisão sistemática da literatura avaliando a eficácia e segurança do TENS (<i>Transcutaneous electrical nerve stimulation</i>) quando empregado para melhorar a função intestinal e os sintomas relacionados à constipação em crianças com constipação.
	Excluído com base no tipo de artigo
<u>Thomas</u> <u>2013</u>	Uma revisão da literatura avaliando o efeito da estimulação do nervo sacral em adultos e crianças com constipação de trânsito lento
	Excluído com base no tipo de artigo
<u>Yik</u> <u>2012a</u>	Este foi um estudo não randomizado de grupo único antes e depois que avaliou a sequência de propagação do cólon de um grupo de crianças com constipação por trânsito lento após a aplicação de TENS (<i>Transcutaneous electrical nerve stimulation</i>)
	Excluído com base no desenho do estudo
<u>Yik</u> <u>2012b</u>	Este foi um estudo não randomizado de grupo único antes e depois que avaliou os sintomas clínicos de um grupo de crianças com constipação por trânsito lento após a aplicação diária de TENS (<i>Transcutaneous electrical nerve stimulation</i>) em casa, além do tratamento laxante
	Excluído com base no desenho do estudo
<u>Yik</u> <u>2012c</u>	Esta auditoria retrospectiva teve como objetivo determinar se o uso de TENS (<i>Transcutaneous electrical nerve stimulation</i>) afetou as taxas de formação de apendicostomia
	Excluído com base no desenho do estudo

Yik Um estudo de grupo único antes e depois que avaliou os efeitos do TENS
2013a (*Transcutaneous electrical nerve stimulation*) entregue inicialmente na
clínica do fisioterapeuta por 4 semanas, em seguida, em casa em 62 crianças
com sintomas clínicos relacionados à constipação

Publicado em forma abstrata

Excluído com base no desenho do estudo

Yik Um estudo não comparativo de grupo único que avaliou os efeitos do TENS
2013b (*Transcutaneous electrical nerve stimulation*) inicialmente na clínica do
fisioterapeuta por 4 semanas, depois em casa por 3-6 meses em 62 crianças
com sintomas clínicos relacionados à constipação

Publicado em forma abstrata

O conjunto de dados relatado era semelhante a (Yik 2013a)

Excluído com base no desenho do estudo

8. ANEXOS

8.1. Cadastro do protocolo da revisão sistemática PROSPERO (anexo 1)

Para permitir que o PROSPERO se concentre nos envios do COVID-19, esse registro de registro passou por verificações automatizadas básicas de elegibilidade e é publicado exatamente como enviado. A PROSPERO nunca forneceu revisão por pares, e a verificação usual pela equipe da PROSPERO não endossa o conteúdo. Portanto, registros publicados automaticamente devem ser tratados como qualquer outro registro PROSPERO. Mais detalhes são fornecidos [aqui](#).

Citação

Luis Felipe Gameiro, Pedro Luiz Toledo De Arruda Lourenção, Ronny Rodrigues Correia. Análise entre as modalidades de eletroestimulação versus outras intervenções ou placebo, em pacientes constipados ou com incontinência fecal, na melhora do número de evacuações e qualidade de vida. . PROSPERO 2020 CRD42020153176 Disponível em: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020153176

Pergunta de revisão

Uma neuro-estimulação, diagnóstico ou terapia, outras formas de tratamento, melhora dos sintomas e da qualidade da constipação intestinal ou incontinência fecal?

Pesquisas

Os estudos serão selecionados pelo meio das seguintes bases de dados: MEDLINE, via PubMed (1990 até 31 de março de 2020), Embase (1990 até 31 de março de 2020) e LILACS (1990 até 31 de março de 2020), Registro de Ensaios Controlados da Colaboração Cochrane, CENTRAL.

Tipos de estudo a serem incluídos

Tipo de estudos incluídos

Ensaios clínicos randomizados, nos quais são permitidos os testes de estimulação elétrica com eletrodos para tratamento da constipação intestinal e incontinência fecal, comparados ou associados a outros tipos de uso ou procedimento sham.

Condição ou domínio que está sendo estudado

A Constipação intestinal crônica é comumente associada à defecação frequente e ou dolorosa, possibilidade de incontinência fecal e cólicas abdominais. Têm como consequência mudanças privadas que podem gerar ansiedade e a vida social principalmente em idade escolar. Uma incontinência fecal representa um grave problema de saúde, que comumente leva a barreiras para a promoção social, com consequências psicológicas devastadoras. A incontinência fecal é definida por mudanças não conscientes, em pacientes que já têm condições fisiológicas para controle esfinteriano, isto é, com mais de 4 anos de idade. Nas últimas décadas, uma neuroestimulação foi interna à prática clínica para tratamento de um grande número de problemas de saúde, variando de náuseas e vôos até problemas urinários. Em crianças,

Participantes/população

/Tipo de Participantes

Pacientes, sem faixa etária, restrição de sexo e etnia, com inclusão de pacientes com constipação intestinal / ou em pacientes definidos.

Intervenção(ões), exposição(ões)

Tipos de Intervenções

Intervenção de interesse: Neuroestimulação elétrica com eletrodos implantáveis ??e não implantáveis, sem restrição de tipo de equipamento, ou Configurações (por exemplo, corrente contínua ou intermitente), ou duração e forma de colocação dos eletrodos.

Comparador(es)/controle

Grupos de comparação: Permitidos com objetivo de diminuir a frequência de constipação intestinal ou incontinência fecal, como:

- Nenhum tratamento ativo, placebo ou sham;
- Tratamento conservador (estimulação do nervo tibial posterior), eletroestimulação parassacral e transsacral;
- Medicamentos (por exemplo, polietilenoglicol, lactulo, óleo mineral, hidróxido de magnésio, seno e bisacodil);
- Cirurgias (por exemplo, colectomias, esfcterotomias, apendicostomias, construção de neoesfincteres);
- Tratamentos Complementares (por exemplo, homeopatia, acupuntura).

Principais resultados

que este projeto pode verificar a necessidade de realização da neuroestimulação intestinal e / ou terapias de tratamento de pacientes com constipação. A comprovação científica desses benefícios pode sustentar uma indicação clínica desta terapia no tratamento destas condições patológicas.

Medidas de efeito

Como medidas de efeito são muitos pela

medidas ou subtração de ocorrência ou ocorrência, observadas em dois subgrupos distintos de uma mesma população. Esta medida é usada para estimar uma magnitude ou uma "força" de associação entre

de risco e a doença (questão) em questão

Resultado(s) adicional(is)

Nenhum.

Medidas de efeito

Não aplicável.

Extração de dados (seleção e codificação)

(A) Dra. Regina El Dib, seguindo etapas importantes desde a estruturação e design do projeto, número de participantes, tipos de exibição e resultado de testes, além da complementação em relação à análise estatística utilizada, linha de base dos participantes.

Avaliação do risco de viés (qualidade)

A qualidade dos estudos incluídos nesta revisão será definida como critério ou critério no Cochrane Handbook. Os pedidos de análise são pedidos: geração e ocultação de alocação mascaramento em relacionamento de participantes, investigadores e avaliadores de resistência e audiências, ocorrência de tipos de relacionamento de participantes durante o acompanhamento do estudo, relacionamento selecionado de resultados e outros de conflito de interesses.

Estratégia para síntese de dados

Para determinações são expressos tais como dicotômicos, como melhora dos sintomas e melhora o número de evacuações^{24h}, os resultados são expressos em risco relativo (RR), com 95% de intervalo de confiança (IC).

Para continuar como o número de fechamentos de evacuação, os valores de média de acordo com o número de dados de vida, os resultados são expressos como o padrão e a média de média, se uma diferença com o intervalo de confiança da média 95%.

Análise de subgrupos ou subconjuntos

Como os participantes selecionados estão de acordo com o grupo de estudos que estão sendo elaborados para os quais os recursos estudados são realizados para determinar esses recursos e os que estão sendo avaliados.

Detalhes de contato para mais informações

Luis Felipe Gameiro
lfgameiro85@gmail.com

Afiliação organizacional da revisão

Unesp - Faculdade de Medicina - Câmpus de Botucatu

Revise os membros da equipe e suas afiliações organizacionais [1 alteração]

Dr Luís Felipe Gameiro. Unesp - Faculdade de Medicina - Câmpus de Botucatu
Professor Adjunto Pedro Luiz Toledo De Arruda Lourenção. Unesp - Faculdade de Medicina - Câmpus de Botucatu
Sr. Ronny Rodrigues Correia. Unesp - Faculdade de Medicina - Câmpus de Botucatu

Colaboradores

Professor Assistente/Associado Pedro Luiz Toledo De Arruda Lourenção. Unesp - Faculdade de Medicina - Câmpus de Botucatu
Sr. Ronny Rodrigues Correia. Unesp - Faculdade de Medicina - Câmpus de Botucatu

Tipo e método de revisão

Intervenção, Meta-análise, Revisão sistemática

Data de início prevista ou real

NaN indefinido NaN

Data prevista de conclusão

NaN indefinido NaN

Fontes de financiamento/patrocinadores

Sem fontes de patrocinadores ou financiamentos.

Conflitos de interesse

Língua

inglês

País

Brasil

Fase de revisão

Revisão em andamento

Status dos termos de índice de assunto

Indexação de assuntos atribuída pelo CRD

Termos de índice de assunto

Os títulos MeSH não foram aplicados a este registro

Data de registro no PROSPERO

28 de abril de 2020

Data da primeira submissão

01 de outubro de 2019

Fase de revisão no momento desta submissão

A revisão não começou

Estágio	Iniciado	Concluído
Pesquisas preliminares	Não	Não
Pilotagem do processo de seleção de estudos	Não	Não
Triagem formal dos resultados da pesquisa em relação aos critérios de elegibilidade	Não	Não
Extração de dados	Não	Não
Avaliação do risco de viés (qualidade)	Não	Não
Análise de dados	Não	Não

O proprietário do registro confirma que as informações fornecidas para este envio são precisas e completas e entende que o fornecimento deliberado de informações imprecisas ou a omissão de dados pode ser interpretado como má conduta científica.

O proprietário do registro confirma que atualizará o status da revisão quando ela for concluída e adicionará os detalhes da publicação no devido tempo.

Versões

28 de abril de 2020

8.2. Dispensa comitê ética em pesquisa da faculdade de medicina de Botucatu (Unesp) (anexo 2)



unesp
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu
Telefone: (14) 3880.1608/3880.1609
E-mail secretaria: cep@fmb.unesp.br/graziela.nogueira@unesp.br
Endereço: Chácara Buttignolli s/n – Rubião Júnior – Botucatu – SP
CEP: 18618-970



Ofício nº 048/2019 – CEP-FMB-UNESP


Botucatu, 20 de setembro de 2019

Prezado Senhor

Conforme apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, o Projeto de Pesquisa intitulado: "**Análise entre as modalidades de eletroestimulação versus outras intervenções ou placebo, em pacientes constipados ou com incontinência fecal, na melhora do número de evacuações e qualidade de vida.**", que será conduzido pelo pesquisador Ronny Rodrigues Correia, sob sua orientação, informo que não há necessidade de parecer ético pelo sistema CEP/CONEP, por tratar-se de revisão sistemática de literatura, em conformidade ao artigo 1º da Resolução nº 510, emitido pela CONEP, em 07 de abril de 2016.

Situação: projeto de pesquisa dispensado de análise ética.

Atenciosamente,


Profa. Associada Silvana Andréa Molina Lima
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção
Departamento de Cirurgia e Ortopedia
Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP

9. Estudios incluidos (anexo 3).

9.1. Estudio de (Sharifi-Rad et al., 2018)

Effects of Interferential Electrical Stimulation Plus Pelvic Floor Muscles Exercises on Functional Constipation in Children: A Randomized Clinical Trial

Lida Sharifi-Rad, PT, MS^{1,2,3}, Seyede-Sanam Ladi-Seyedian, MD^{1,3}, Navid Manouchehri, MD^{1,3}, Hosein Alimadadi, MD^{1,4}, Bahar Allahverdi, MD^{1,4}, Farzaneh Motamed, MD^{1,4} and Gholam-Hossein Fallahi, MD^{1,4}

- OBJECTIVES:** Functional constipation is a common condition in children. We assessed the effectiveness of combined interferential (IF) electrical stimulation and pelvic floor muscle (PFM) exercises on functional constipation in children.
- METHODS:** We conducted a single-center, double-blind randomized clinical trial study during 2014–2017 in Tehran, Iran. Ninety children, aged 5–13 years, who fulfilled Rome III criteria were enrolled and randomly assigned into two treatment groups. Case group ($n=45$) underwent IF electrical stimulation and PFM exercises, whereas the control group ($n=45$) received PFM exercises plus sham stimulation. A complete bowel habit diary (with concerning data on the frequency of defecation per week, stool form, and the number of fecal soiling episodes), a constipation score questionnaire, and a visual pain score were recorded before, after the treatment and 6 months later for all participants. In addition, children in both groups were assessed with a constipation-related quality-of-life questionnaire before, after the end of treatment sessions, and 6 months after the treatment.
- RESULTS:** Treatment success was achieved for 88.4% of children in the case group compared with 43.2% of children in the control group after the treatment ($P<0.003$). The median constipation score was reduced in both groups, with the cases having significantly lower scores after the treatment (4 vs. 8, $P<0.000$). Stool form normalized in 75.6% of the cases and 45.5% of the controls after the treatment ($P<0.01$).
- CONCLUSIONS:** Our results showed that using IF electrical stimulation as an adjuvant therapy to the medical and rehabilitation programs significantly boosts the effects of treatment among these patients.

Am J Gastroenterol advance online publication, 19 December 2017; doi:10.1038/sjg.2017.459

INTRODUCTION

Functional constipation is a common problem among pediatric populations with a prevalence ranging from 0.7 to 29.6% (mean 12%) (1). It has a significant impact on the quality of life (QOL) and social well-being of the affected children (2). Most of the constipated children have no underlying organic causes; thus, their condition is defined as functional constipation (3,4). The main characteristics of functional constipation are infrequent, hard/

painful defecation that is often accompanied with involuntary loss of feces. The main etiology of functional constipation is retentive posturing after experiencing a hard and painful defecation (5). This holding maneuver leads to dysynergic defecation, incomplete evacuation of feces, fecal impaction, overflow fecal incontinence, and reduced rectal sensation (6). Conventional treatments of childhood constipation such as dietary modifications and laxatives succeed in relieving the symptoms in many

¹Pediatric Gastroenterology and Hepatology Research Center, Pediatric Center of Excellence, Children's Hospital Medical Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (IRI); ²Department of Physical Therapy, Pediatric Center of Excellence, Children's Hospital Medical Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (IRI); ³Pelvic Floor Rehabilitation and Urotherapy Group (PFRUG), Universal Scientific Education and Research Network (USERN), Tehran, Iran (IRI); ⁴Department of Pediatrics, Pediatric Center of Excellence, Children's Hospital Medical Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (IRI). **Correspondence:** Lida Sharifi-Rad, PT, MS, Pediatric Gastroenterology and Hepatology Research Center, Department of Physical Therapy, Pediatric Center of Excellence, Children's Hospital Medical Center, Tehran University of Medical Sciences, No. 62, Dr Qarib's Street, Keshavarz Boulevard, Tehran 14194 33151, Iran (IRI). E-mail: l-sharifrad@farabi.tums.ac.ir

Received 29 July 2017; accepted 30 October 2017

of the cases; however, in a fraction of the patients with intractable symptoms, more invasive methods may be needed (7–9). Recently, other alternative treatments have been investigated; dietary change, behavioral interventions, pelvic floor muscle (PFM) exercises, and biofeedback have resulted in favorable outcomes (10–17).

Neuromodulation through the use of interferential (IF) electrical stimulation on the abdominal wall and pelvic floor has recently been suggested to have promising results for the treatment of intractable constipation and bladder dysfunction in patients with myelomeningocele or post-operative Hirschsprung's disease (18–24). It has been suggested that transcutaneous electrical stimulation is an effective method to treat constipation (25,26). Here we assessed the efficacy of IF electrical stimulation as an adjuvant therapy in treating pediatric patients with functional constipation.

METHODS

Participants and setting

We conducted a single-center, double-blind randomized clinical trial study in Tehran, Iran from January 2014 to April 2017. Ninety children with functional constipation, who were referred to the Children's Hospital Medical Center in Tehran, were enrolled in the study. All recruited patients were primarily examined and evaluated for constipation by a pediatric gastroenterologist. The diagnosis of functional constipation had been confirmed for them based on Rome III criteria. All included patients had undergone routine medical interventions such as dietary modifications and/or laxatives (polyethylene glycol; 0.2–0.8 g kg⁻¹ per day) and had failed to see desirable results.

Pediatric patients who had constipation, defecation frequency of less than three times per week, positive history for passing of hard stool, episodes of fecal soiling, abnormal stool form (Bristol Stool Form 1–3) (27), and painful defecation were enrolled in the study. Constipation was defined according to the Rome III criteria (28) as having at least two of the following symptoms for at least 2 months; a maximum of two defecation times per week, at least one episode of incontinence after toilet training, painful defecation, and passing of hard stool with large diameter, positive history of fecal impaction, or bowel movements that clogged the toilet. In addition, all included patients had failed to respond to at least 6 months of conventional therapy such as dietary modification and use of laxatives.

Exclusion criteria were inflammatory or metabolic diseases, neurologic and psychiatric disorder, Hirschsprung's disease, and also positive history of abdominal or anal sphincter surgeries. All the interventions were approved by the local ethics committee of Tehran University of Medical Sciences (project number 30373). The trial was registered at the Iranian Registry of Clinical Trial no: IRCT2016030617876N2 (<http://www.irct.ir/>). All procedures complied with the Declaration of Helsinki. All patients/parents were educated about the study protocols and then a signed informed consent form was collected from all participating patients/parents.

Randomization and blinding

Out of 134 patients with persistent constipation who were evaluated for eligibility, 90 patients met inclusion criteria. Patients were randomly allocated into two equal treatment groups in a balanced randomization study using random block sizes of 4 (ratio; 1:1). A computer-generated list of random numbers was used to allocate the participants. Case group ($n=45$) underwent PFM exercises plus IF electrical stimulation, whereas the control group ($n=45$) received PFM exercises plus sham IF electrical stimulation. All patients/parents and physicians were blind to the group enrollment (case or control). The physiotherapist was not blind to the treatment interventions, although the outcome assessors were blinded. An independent person recorded the coded trial data in Statistical Package of Social Science software (version 19).

Baseline assessments

At the baseline, all participants underwent a complete medical history and physical examination, as well as neurological evaluation including inspection and evaluation of perineum and its sensation. A 14-day diary of bowel habits providing data on the frequency of defecation per week, stool form, and the number of painful defecation episodes were filled out by parents before the treatment program, at the end of treatment sessions, and also 6 months later. A pediatric incontinence/constipation score questionnaire (scale 0 to 29) (29) and a visual pain score (scale of 0 to 10, 10 being the worst) were recorded according to the patients/parent's report, both before and after the end of treatment sessions, and also after 6 months follow-up. Patients with a large fecal mass in the rectum received oral polyethylene glycol (1–1.5 g kg⁻¹ for a maximum of 6 days) for fecal disimpaction. The laxative regimen (polyethylene glycol; 0.2–0.8 g kg⁻¹ per day) was continued for all patients during the therapy.

Patients in both groups were assessed with a constipation-related QOL questionnaire before and after the end of treatment sessions, and also 6 months after the treatment. The QOL questionnaire comprised of 37 questions containing 4 fields: constipation related (3 item), emotional functioning (13 items), social functioning (11 items), and treatment/intervention (10 item).

Treatment/intervention

Ninety patients between 5 and 13 years of age were enrolled either in the case or the control group. Patients in both groups underwent a 10-session treatment program, 2 times per week in the physiotherapy clinic at Children's Hospital Medical Center of Tehran University of Medical Sciences. Patients in both groups (cases and controls) received conventional treatment of functional constipation including the simple explanation and education about gastrointestinal tract function, use of high fiber diet and fruit, hydration, toilet training, and correct defecation posture to the patients and their parents. In addition, all participating patients (or their parents) were advised to use fresh fruits, fiber-rich foods, and take fluid daily, especially water, and apple, pear, and/or prune juice, as well as to avoid foods with high fat contents, such as French fries and processed foods. Correct defecation posture and using

foot support in smaller patients were practiced in each treatment session, in order to obtain optimal toilet training. An important part of this therapy program was stool regulation; patients were asked to sit on the toilet three times a day after mealtime in a relaxed position for 5 min. Use of polyethylene glycol was advised or their current use was adjusted if it was necessary.

Moreover, patients in the case group underwent IF electrical stimulation and PFM exercises, whereas patients in the control group received sham IF stimulation and PFM exercises during each treatment session. In order to support the training program and to enhance compliance, all participating patients underwent monthly clinical visits during the 6 months of follow-up.

PFM exercises

The physiology and function of gastrointestinal tract, bladder, and pelvic floor were described by a pediatric physiotherapist to the parents, while using painted pictures for patients at the initiation of treatment program. Physiotherapist trained all participants in both groups to do regular exercises for at least 15 min daily. The exercises included contraction of the PFM for 10 s followed by 30 s of relaxation, abdominal straining, and bear-down maneuver. All patients were educated to do precise PFM contraction and to keep the abdominal muscles relaxed during the PFM contraction by a physiotherapist by thoroughly placing the hands on the perineum and abdominal wall. In order to coordinate PFMs with surrounding muscles of the pelvis and also to train the muscle fibers in different plans of movement, all patients underwent individual training on functional PFM exercises. All patients were asked to repeat the exercise 10 times each day at home under parental supervision.

IF electrical stimulation

Ten courses of IF electrical stimulation were performed for 20 min during each session, twice a week. For all patients in both groups, IF current device of I26 DS model, double-channel Tavanbakhsh Novin, Tehran, Iran, was used. Machine delivered a 4 kHz carrier frequency, a beat frequency sweep covering of 5–25 Hz for duration of 250 μ s, and a repeat time of 6 s with adjustable amplitude (0–50 mA). A physiotherapist applied IF electrical stimulation according to the method of Chase *et al.* (20). Two rectangular self-adhesive (2.5 \times 3.5 cm) electrodes, one from each channel, were placed on the skin of anterior abdominal wall below the costal margin bilaterally and two other electrodes from each channel were crossly placed on the back between T12 and L4 on either sides of the patients. The current from each channel crossed inside the abdomen. In the case group, the intensity was increased until the patient declared a strong but comfortable level of sensory awareness with no muscle contractions. Maximum current intensity was less than pain threshold and patients tolerated the stimulation well.

Patients in the control group also underwent an identical setting of procedure without increasing the intensity and conveying the IF therapy, for 10 courses, 20 min per each session, and 2 times per week.

Outcome measurements

The primary outcome was defined as the absence of functional constipation according to the Rome III criteria. Secondary outcomes were to measure an increase in defecation frequency of two times per week more than baseline, absence of fecal soiling episodes, absence of abnormal stool form, measuring the pain, and constipation scores. Changes in the constipation-related QOL scores were also compared between two groups.

Sample size

The required sample size was calculated to detect the absence of functional constipation according to the Rome III criteria, as well as an increase in frequency of defecation per week (two times per week more than the baseline in both groups). The sample size was set in agreement with the study of Ladi-Seyedian *et al.* (23) according to an increase in defecation frequency per week after treatment (Case group: 5.8 \pm 1.6 per week vs. Control group: 4 \pm 2.3 per week ($P < 0.05$)). Based on a two-sided 5% significance level, a power of 80% and an expected drop-out rate of 20%, a sample size of 43 patients per group was essential.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using Statistical Package of Social Science software (version 19). Categorical data were reported as frequencies and percentages. To analyze data, χ^2 - or Fisher's exact tests was applied for nonparametric statistical comparisons before and after the treatment in both cohorts. Mann-Whitney *U*-test and Student's *t*-test were performed wherever applicable, to compare the values between the case and control groups. Data are expressed as median and mean \pm s.d. *P* levels of < 0.05 were considered statistically significant.

All authors had access to the study data and reviewed and approved the final manuscript.

RESULTS

Study population

A total number of 90 children with established functional constipation were enrolled in the study. The mean \pm s.d. of age among cases and controls were 6.5 \pm 2.3 (range: 5–12) and 6.1 \pm 1.9 (range: 5–13) years, respectively ($P < 0.3$). There was no significant difference between case and control groups regarding their age, gender, and pre-intervention bowel habit diary ($P > 0.05$, **Table 1**). Only one patient in control group was lost to follow-up and dropped out from the analysis. The flow diagram of the study process is presented in **Figure 1**. No adverse effects were reported by patients/parents during the therapy and follow-up of the study.

Outcomes

Constipation was present in all of the cases and controls before intervention. Number of patients fulfilling the diagnostic criteria reduced in both cases (38/45 patients, 84.4%) and controls (19/44 patients, 43.2%) at the end of treatment sessions, which was a statistically significant reduction in the case group compared

with the controls ($P<0.003$). After a 6-month follow-up period, number of patients fulfilling the diagnostic criteria were still significantly lower in the cases (32/45 patients, 71.1%) than in the controls (16/44 patients, 36.4%), ($P<0.001$).

The baseline median of defecation frequency per week among the cases and controls was 3. Treatment increased the frequency of defecation in both groups; however, there was a significantly

better outcome among the cases (median 7 vs. median 3 times per week, $P<0.003$). The median of defecation frequency per week decreased in both groups at the 6 months follow-up but the difference between cases and controls remained significant ($P<0.005$, **Figure 2**).

Before the intervention, 71.1% (32/45) of the cases and 59% (26/44) of the controls had painful defecation ($P<0.186$). Painful defecation significantly improved in the case group compared with the control group after end of the treatment sessions (13.3 vs. 31.1% respectively, $P<0.03$). The difference was also statistically significant after the 6 months follow-up period with persistent painful defecation in 15.6% of the cases and 33.3% of the controls ($P<0.04$, **Table 2**).

The stool form was not normal in any of the patients in both groups at the baseline. After end of the treatment sessions, 75.6% of the cases (34/45) and 45.5% of the controls (20/44) had normal stool form (Bristol stool Form 4) ($P<0.01$). After 6 months, 57.8% of the cases (26/45) and 33.3% of the controls (15/44) had normal stool form; however, statistical significance was not achieved ($P<0.06$).

At the baseline, 86.7% (39/45) of the cases and 79.5% (35/44) of the controls had fecal soiling episodes ($P<0.602$). Although the number of patients who had fecal soiling after the treatment reduced in both groups, this finding was significant in the case

Table 1. Demographic and clinical features of children in the case and control groups

	Case group (45)	Control group (44)
Age (years) ^a	6.5±2.3 (Range 5–12)	6.1±1.9 (Range 5–13)
Gender		
Female	25 (55.5%)	21 (47.7%)
Male	20 (44.4%)	23 (52.2%)
Stool form before study		
Large	22 (49%)	18 (41%)
Small pieces	23 (51%)	26 (59%)
Normal	0	0

^aMean±s.d.

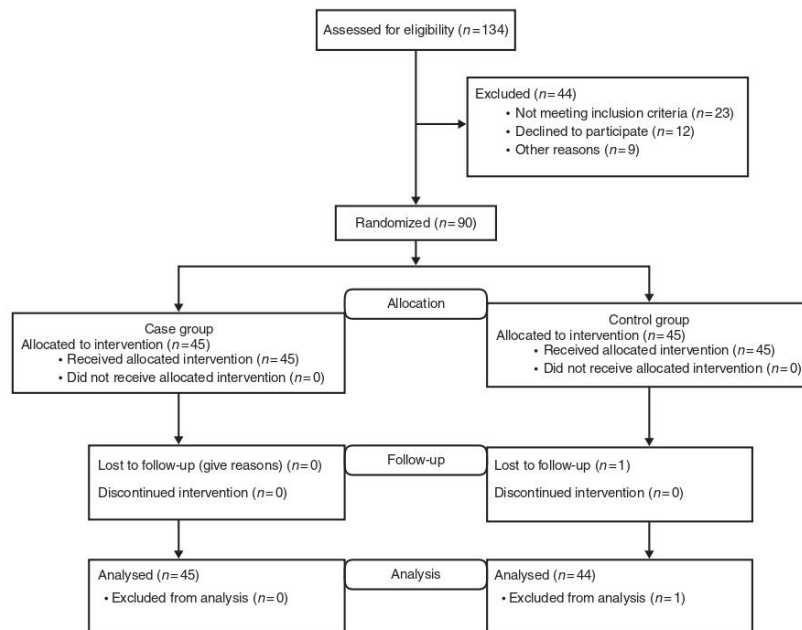


Figure 1. Flow diagram of the study.

group (12/45, 27.3%) compared with the controls (27/44, 61.4%, $P<0.001$). Median of fecal soiling episodes was also reduced in both groups with a significantly better outcome among the cases ($P<0.000$). This difference remained significant during 6 months follow-up ($P<0.02$, **Table 2**).

The median of constipation score and pain score were reduced in both groups with the cases having significantly lower scores after the treatment ($P<0.000$ and $P<0.03$, respectively, **Table 2**). Significantly better outcomes for constipation score ($P<0.000$) and pain score ($P<0.03$) were also observed among the cases after the 6 months follow-up (**Table 2**).

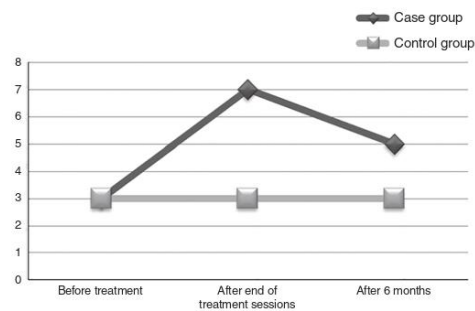


Figure 2. Median of defecation frequency per week pre and post therapy.

The treatment in both groups yielded significant improvement regarding the constipation-related QOL score ($P<0.001$); however, no significant differences were observed between the groups after the treatment or after the 6 months follow-up ($P<0.1$, **Table 2**).

Table 3 presents changes in all Rome III criteria after the treatment in both groups, which was reported by a pediatric gastroenterologist.

The dose of laxative was reduced in patients who responded to the treatment at the end of the treatment sessions; it was discontinued in patients who sustained their response to the treatment after 6 months follow-up.

DISCUSSION

Pediatric functional constipation with no response to conventional corrective medical and dietary treatments poses a burden on the affected patients and may prompt a need for invasive surgical interventions (10). To the best of our knowledge, this is the first study that evaluated the effects of IF electrical stimulation plus PFM exercises on functional constipation in children. Our results showed that using IF electrical stimulation as an adjuvant therapy to the conventional and rehabilitation programs significantly boosts the affectivity of treatment among these patients. Regarding the treatment success in each group, both groups have shown improvement; however, the IF therapy group benefited more from the dual therapy and this advantage lasted throughout the follow-up period, proving that beneficial effects of IF therapy on constipation are considerable and long lasting.

Table 2. Change in constipation symptoms after end of treatment courses and 6 months of follow-up in both groups

Variables (median) (IQR)	Groups	Before treatment	After end of treatment sessions	After 6 months
Defecation frequency per week	Case group	3 (1)	7 (4)	5 (3)
	Control group	3 (1)	3 (1)	3 (1)
	P^a	0.944	0.01	0.005
Fecal soiling episodes per day	Case group	3 (3)	0 (1.25)	0 (2)
	Control group	4 (5)	2 (2)	2 (1)
	P^a	0.385	0.000	0.027
Constipation score (0–29)	Case group	11 (4)	4 (1)	4 (5)
	Control group	10 (5)	8 (4)	8 (6)
	P^a	0.769	0.000	0.000
Pain score (0–10)	Case group	7 (2)	0 (0)	0 (4)
	Control group	6 (4)	0 (6)	2 (4)
	P^a	0.9	0.032	0.037
Quality-of-life score	Case group	60 (6)	64 (5)	65 (5)
	Control group	62 (4)	62 (6)	63 (6)
	P^a	0.106	0.069	0.074

IQR, interquartile range.
^aMann–Whitney *U*-test.

Table 3. Changes in 6 Rome III criteria after the treatment

Rome III criteria	Groups	Before treatment (Pt.No)	After 10 sessions (Pt.No)	After 6 months (Pt.No)
Two or fewer defecations in the toilet per week	Case group	16/45	1/45	3/45
	Control group	16/44	7/44	8/44
	<i>P</i>	1	0.02	0.108
At least one episode of fecal incontinence per week	Case group	39/45	12/45	17/45
	Control group	35/44	27/44	27/44
	<i>P</i>	0.602	0.001	0.03
History of painful or hard bowel movements	Case group	31/45	6/45	7/45
	Control group	26/44	14/44	15/44
	<i>P</i>	0.186	0.03	0.04
History of retentive posturing or excessive volitional stool retention	Case group	15/45	4/45	3/45
	Control group	17/44	10/44	8/44
	<i>P</i>	0.660	0.081	0.108
Presence of a large fecal mass in the rectum	Case group	22/45	3/45	5/45
	Control group	14/44	8/44	11/44
	<i>P</i>	0.085	0.108	0.098
History of large diameter stools which may obstruct the toilet	Case group	9/45	2/45	2/45
	Control group	8/44	5/44	7/44
	<i>P</i>	0.788	0.238	0.079

^a χ^2 -test.

The frequency of weekly bowel movement increased significantly after the combination of IF electrical stimulation with PFM exercises in the case group in comparison with the only PFM exercises in the control group. This finding is in agreement with other studies that had used IF current to treat constipation not only in children but also in adults (30,31). Recently, it has been suggested that the increase in defecation frequency could be explained with improvement in colonic transit time after IF therapy. Clarke *et al.* (32) reported that IF therapy significantly speeded up colonic transit in children with slow transit constipation compared with those who underwent sham IF stimulation.

In another survey, Yik *et al.* reported improvement of constipation symptoms in children with treatment-resistant constipation and isolated holdup in the anorectum by transcutaneous electrical stimulation (33). They concluded that transcutaneous electrical stimulation produced a global clinical improvement of bowel function in a group of children with chronic constipation, who had anorectal retention: defecation frequency increased to a normal range in 50% of children, fecal incontinence episodes reduced, and QOL improved in 90% of them (33). However, results of our study showed improvement of constipation symptoms in 84% of patients in case group at the end of treatment sessions and it persisted in 71% of those patients during the 6 months follow-up.

Stool form is an important factor in treatment of functional constipation among children. Coarser and drier fecal matter

with larger diameter makes defecation more painful, which in return worsens the constipation. Normalization of stool form was achieved in both of our groups; however, children in IF therapy group benefited more from the treatment.

IF current is a form of transcutaneous electrical stimulation using medium-frequency currents with a sinusoidal waveform and it can modulate neural activity. Two medium frequency currents cross in the target tissue with producing beating effects. Medium frequency currents reduce tissue impedance, penetrate more deeply and more easily, and cause less discomfort. In comparison with other types of electrical stimulation, IF current only causes a feeling of tingling sensation in patients, which could result in minimal discomfort and ensure patients' compliance, especially in the pediatric setting. Moreover, proper electrode placements deliver the electrical stimulation precisely at the desired point in the cross over area with the least unwanted effect on the surrounding organs. Another advantage of IF electrical stimulation is that this current uses sweep frequencies; therefore, nerves would not accommodate to a constant signal.

In spite of these advantages, the exact therapeutic mechanisms of electrical therapy are not completely clear, but transcutaneous IF current on the abdomen probably stimulates local skin nerve fibers; deeper stimulation could activate parasympathetic outflow to the intestine and nerves within the intestine (20,21). IF current stimulates the sacral nervous plexus and it triggers colonic

motility more often, which leads to looser stool (20,34). This could also explain why the difference of the outcomes between two groups was decreased after cessation of IF stimulation. In addition, Clarke *et al.* (34) have shown that conventional medical treatment over many years has no effect on underlying colonic motility. Moreover, Leong *et al.* (35) reported the long-term effects of IF electrical stimulation for treatment of children with slow transit constipation. The mean long-term follow-up of their patients was 3.5 years (range 1.7–4.7 years). They reported that improvement in constipation occurred in two thirds of their patients, lasting more than 2 years in one-third, whereas symptoms recurred after 6 months in one-third of the patients (35). As a result, colonic function was improved after IF therapy and lasted for several years. In addition, some children were even able to withdraw the medication after IF therapy.

In a study by Silva and Motta (13), the effect of combined medical treatment and physiotherapy vs. medical treatment alone was evaluated in 72 children. Their patients were between 4 and 18 years old, affected by functional constipation according to Rome III criteria. After 6-week of treatment, defecation frequency was significantly higher in the physiotherapy group (5.1 days per week) compared with the medical treatment group (3.9 days per week) ($P=0.01$). However, the fecal incontinence frequency remained unchanged in these patients (13). Contrary to their findings, our patients in both groups had worse conditions regarding the fecal soiling. However, both groups had less soiling after the treatment program and fecal soiling was significantly less frequent in the case group than controls (73 vs. 38%, $P<0.001$). The fact that a much better outcome was achieved among cases than controls could be explained by the effect of IF therapy in the case group compared with the sham stimulation in the controls. The stimulating electrodes were placed near the waist, so the connected currents crossed within the abdomen. Through this method, the electrical stimulation could stimulate local skin nerve fibers in this area and deeper stimulation could activate the hypogastric plexus and vagal parasympathetic outflow to the intestine and also nerves within the intestine. Furthermore, IF electrical stimulation can affect sacral reflexes in the neural network, which control bowel function.

Both the constipation and pain scores were significantly improved in both groups after the treatment; in both instants, IF therapy group had significantly better results that lasted throughout the follow-up period; however, when compared for the QOL scores, there was no differences between the groups. Except for the QOL scores, across all other categories, relative relapses were observed after the 6 months follow-up period; however, in all of the categories the relapses were minimal and beneficial effects were still significant.

In this study, we found that IF electrical stimulation along with PFM exercises as a rehabilitation program effectively increases frequency of defecation, decreases constipation severity and frequency of fecal soiling episodes, and improves painful defecation. In order to offset placebo effects, we used sham IF electrical stimulation in the control group. Although both treatment groups had considerable improvement in their constipation symptoms, relieving symptoms in the case group was more prominent.

Although PFM exercises are not a standard treatment for functional constipation, we used these simple exercises in order to increase children's awareness about their PFMs and synergic action of abdominal and PFMs. This method can have an important role in teaching the child to relax these muscles during defecation.

There are some limitations in the present study. Small number of patients in both groups limited our results. Other limitations of our study were short-term follow-up and single-center study. Therefore, a large multicenter study with larger sample size and longer follow-up is needed to compensate these limitations.

CONCLUSION

This study showed combination of PFM exercises with IF electrical stimulation for the management of constipation in children with functional constipation has significant efficacy in improving the symptoms. This treatment program increased defecation frequency, and decreased fecal incontinence frequency and painful defecation as well. The results were better compared with children whose treatments included only PMF exercises and conventional treatment. More importantly, this method is a safe and non-invasive intervention that prompts further investigations with larger samples and longer follow-up periods.

Compliance with ethical standards

- All authors declare that they have no potential conflict of interest.
- All procedures performed in the study involving human participants were in accordance with the ethical standards of the local ethics committee of Tehran University of Medical Sciences and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.
- Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Iranian Registry of Clinical Trial number: IRCT2016030617876N2.

CONFLICT OF INTEREST

Guarantor of the article: Lida Sharifi-Rad, PT, MS.

Specific author contributions: Lida Sharifi-Rad conceptualized and designed the trial, designed the data collection instrument, coordinated data collection, acquired data, analyzed and interpreted the data, and was the person responsible for analyzing the data and writing the manuscript. Seyedeh-Sanam Ladi-Seyedian conceptualized and designed the trial, designed the data collection instrument, analyzed and interpreted the data, and critically revised the manuscript. Navid Manouchehri conceptualized and designed the trial, analyzed and interpreted the data, and was the person responsible for analyzing the data and writing the manuscript. Hosein Alimadadi, Bahar Allahverdi, Farzaneh Motamed, and Gholamhossein Falahi conceptualized and designed the trial, and revised the manuscript. All authors approved the final manuscript as submitted, and have agreed to be accountable for all aspects of the work.

Pediatric Urology

Management of Bladder Bowel Dysfunction in Children by Pelvic Floor Interferential Electrical Stimulation and Muscle Exercises: A Randomized Clinical Trial



Seyedeh-Sanam Ladi-Seyedian, Lida Sharifi-Rad, and Abdol-Mohammad Kajbafzadeh

OBJECTIVE	To assess efficacy of combined pelvic floor interferential (IF) electrical stimulation and muscle exercises on bladder bowel dysfunction (BBD) in children.
MATERIALS AND METHODS	A total of 34 children with BBD (6 boys, 28 girls; mean age 7.4 ± 2.2) were included in this study. Children were evaluated with kidney and bladder ultrasounds, uroflowmetry + electromyography (EMG), and a complete voiding and bowel habit diary before treatment. Exclusion criteria were neuropathic disease, anatomical defects, and mental retardation. Participants were randomly allocated into 2 treatment groups including group A (n = 17) who underwent IF electrical stimulation in addition to pelvic floor muscle (PFM) exercises and group B (n = 17) who received PFM exercises alone. All children were re-evaluated by kidney and bladder ultrasounds, uroflowmetry + EMG and a voiding and bowel habit diary at the end of treatment sessions and 6 months later.
RESULTS	Constipation improved in 14 of 17(82%) and 8 of 17(47%) children in group A and B respectively at the end of treatment sessions ($P = .03$). Daytime incontinence improved in all children in group A and 2 of 8(25%) children in group B after the treatment ($P = .007$). Urinary tract infection improved in 8 of 10(80%) and 5 of 13(38.4%) children in group A and B respectively, 6 months after the treatment ($P = .02$). No significant difference was observed in uroflowmetry measures between 2 groups after the treatment.
CONCLUSION	Combination of IF electrical stimulation and PFM exercises is an effective and safe modality for treatment of BBD in children. UROLOGY 144: 182–187, 2020. © 2020 Elsevier Inc.

Bladder bowel dysfunction (BBD), previously referred as dysfunctional elimination syndrome, defines as concomitant bladder and bowel disturbances in children of all age groups.¹ The close relationship and functional interaction between bowel and bladder are properly described in the literature.² Recent studies have shown that more than 50% of children with lower urinary tract (LUT) dysfunction fulfill the diagnostic criteria for functional defecation disorders.³ Bladder dysfunction presents with urinary incontinence, symptoms of urgency, frequency, and urinary tract infection (UTI). Bowel dysfunction presents with

constipation and fecal incontinence, as well as abdominal pain, pain during defecation, and withholding of stools.⁴ The most common underlying etiology of childhood BBD is functional or idiopathic. Moreover, epidemiological studies have shown that BBD is the second most common disorder in children.⁴

Treatment of BBD includes educating the child/family (ongoing support, instruction, education, and patience), dietary advice (adequate fiber and fluid intake), regular optimal voiding regimens, bowel programs, daily physical activity, normalizing the toilet regime, behavioral interventions, pelvic floor muscle awareness and relaxation, neuromodulation and pharmacological therapy.⁵⁻⁹

Pelvic floor muscle (PFM) awareness as a treatment option requires educating patients and families about normal voiding and bowel habits.⁶ As the abdominal muscle and PFM act synergistically, it is important to have both relaxed during voiding and defecation.⁷ On the other hand, PFM training is proved as an effective treatment for dysfunctional voiding and often improves the voluntary control of these muscles.¹⁰

All authors declare that have no conflict of interest.

Funding Support: All authors have no funding support.

From the Pediatric Urology and Regenerative Medicine Research Center, Children's Medical Center, Pediatric Center of Excellence, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (IRI); and the Department of Physical Therapy, Children's Medical Center, Pediatric Center of Excellence, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (IRI)

Address correspondence to: Abdol-Mohammad Kajbafzadeh, M.D., Pediatric Urology and Regenerative Medicine Research Center, Pediatric Center of Excellence, Children's Hospital Medical Center, No. 62, Dr. Gharib St, Keshavarz Blvd, Tehran 14194 33151, Iran (IRI). E-mail: kajbafz@sinu.tums.ac.ir

Submitted: May 28, 2020, accepted (with revisions): July 12, 2020

182 <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.07.015>
0090-4295

© 2020 Elsevier Inc.
All rights reserved.

Neuromodulation via interferential (IF) electrical stimulation on the abdominal wall and pelvic floor has offered promising results for the treatment of intractable constipation and LUT dysfunction in children.¹¹⁻¹⁴ These studies showed that transcutaneous electrical stimulation is an effective method to treat constipation and bladder dysfunction. Therefore, in this study, we assessed the efficacy of pelvic IF electrical stimulation as an adjuvant therapy to PFM exercises in treatment of children with BBD.

MATERIALS AND METHODS

A total of 34 children with BBD were enrolled in this randomized clinical trial. The study protocol was approved by the local ethic committee at Tehran University of Medical Sciences. All participants' parents signed a written informed consent. All procedures were complied with the Declaration of Helsinki.

Patients and Setting

Six boys and 28 girls (aged 5-13 years) with non-neuropathic BBD were included in the study. Participants were selected from outpatient pediatric urology clinic and were referred for pelvic floor rehabilitation to physiotherapy clinic at Children's Medical Center, Tehran, Iran. International Children's Continence Society (ICCS) describes BBD as a spectrum of LUT symptoms associated with bowel complaints.¹

Inclusion study criteria were children older than 5 years, history of LUT dysfunction based on the clinical symptoms, fulfilling the diagnostic criteria for constipation according to the Rome IV criteria, and abnormal flow curve shape. According to ICCS guidelines, flow pattern was defined as abnormal (interrupted, staccato, and plateau) and normal (bell shape).¹ Children with anatomical defects, spinal cord abnormalities, neuropathic bladder and bowel, and developmental delay were excluded from the study. Participated children had different LUT symptoms such as holding maneuver, recurrent episodes of UTI, urgency, constipation and urinary incontinence with no response to conventional medical treatment for at least 3 months.

Of 73 children who were assessed for eligibility, 34 children met inclusion criteria and were randomly allocated into 2 equal treatment groups using random block sizes of 4 (ratio; 1:1). Children in group A (n = 17) underwent IF electrical stimulation + PFM exercises and children in group B (n = 17) received PFM exercises alone.

Baseline Evaluation

History taking and a complete physical examination focusing on anal tone and voluntary control of the anal sphincter, the bulbocavernosus reflex, lower limb reflexes, and perineal sensitivity were performed for all children. Diagnostic urological evaluations consisted of urine analysis and urine culture to assess UTI, renal and bladder ultrasounds to assess anomalies, bladder capacity and post-void residual volume, lumbo-sacral spine X-ray, a voiding and bowel habit diary, a LUT symptom questionnaire,¹⁵ uroflowmetry + electromyography (EMG) at least in 2 separate sessions and a voiding cystourethrography (VCUG) for patients with a history of UTIs.

Additionally, a 7-day-voiding and bowel habit diary comprised of a 7-night recording of incontinence episodes to assess

enuresis, a 48-hour daytime frequency, and a volume chart including episodes of wetting, voiding frequency, voided volume, fluid intake (time, volume, and type), defecation frequency, stool form, and episodes of fecal soiling filled out by parents. Constipation was determined according to Rome IV criteria as having 2 or more of following features for at least 1 month: defecations frequency ≤ 2 per week, at least 1 episode of incontinence per week after the acquisition of toileting skills, history of excessive stool retention, history of painful, or hard bowel movements, presence of a large fecal mass in the rectum and history of large diameter stools that may obstruct the toilet.¹⁶ Nighttime wetting was considered as wetting the bed at least once a week.

Kidney and bladder ultrasounds, uroflowmetry + EMG and completion of the 7-day-voiding and bowel diary were performed before, at the end of treatment sessions and also 6 months later for all children. Any medication with potential influence on bladder function was discontinued prior to uroflowmetry/EMG. Advised antibiotics were continued when necessary. Mild laxatives were also advised to all patients who were refractory to diet.

Treatment Interventions

Standard urotherapy comprised of simple explanation and education about urinary and gastrointestinal tract function, diet, adapted fluid intake along with timed voiding (every 2 or 3 hours) in addition to toilet training was described to all patients/parents at the baseline. Abdominal and pelvic floor relaxation during voiding and defecation were instructed to all children in order to facilitate optimal voiding and defecation posture. Each child in group A underwent transcutaneous IF electrical stimulation + PFM exercises for 10 sessions while children in group B underwent only PFM exercises for the same sessions.

Transcutaneous IF Electrical Stimulation. A physiotherapist applied pelvic IF electrical stimulation for 20 minutes at each treatment session in group A. IF machine (model 126 DS, double-channels, Tavanbakhsh NOVIN, Isfahan, Iran) generated a 4-kHz carrier frequency and a beat frequency sweep covering at 5-25 Hz, for a duration of 250 μ s, and a repeated time of 6 seconds with adjustable amplitude (0-100 mA). Two rectangular self-adhesive (2.5 \times 3.5 cm) electrodes, 1 from each channel, were bilaterally placed on the skin of the symphysis pubis, and 2 other electrodes from each channel were placed crosswise on the skin under the ischial tuberosity; with this approach, the current from each channel crosses along the pelvic floor and bladder. The intensity was increased until the child reported a strong but comfortable level of sensory awareness. Maximum current intensity was used below the pain threshold. Children tolerated the electrical stimulation well.

PFM Exercises. Simple explanation about the physiology and function of gastrointestinal tract, bladder and pelvic floor to the parents/patients was performed by a physiotherapist at the initiation of the treatment program. Participants in both groups were trained to do daily regular exercises for at least 15 minutes. The exercises included contraction of the PFM for 10 seconds followed by 30 seconds of relaxation, abdominal straining and bear-down maneuver. All patients were educated to do precise PFM contraction, and to keep the abdominal muscles relaxed during the PFM contraction by a physiotherapist by placing

both hands on the perineum and abdominal wall. In order to coordinate PFMs with surrounding muscles of the pelvis and also to train the muscle fibers in different plans of movement, all patients underwent individual training on functional PFM exercises. All patients were asked to repeat the exercise 10 times a day at home under parental supervision until 6 months.

Outcome Measures

Primary outcome was measured, utilizing subjective parameters (presence or absence of constipation, daytime incontinence, nighttime wetting and number of wetting episodes) and secondary outcomes were objective parameters (uroflowmetry/EMG results, voiding pattern, UTI, and postvoid residual). BBD outcome was evaluated according to the ICCS definition in which “no response” is defined as <50% reduction in BBD symptoms according to fulfilling of diagnostic criteria for Rome IV, bladder and bowel diary and LUT questionnaire, a “partial response” as 50%-99% reduction in BBD symptoms and a “full response” as 100% reduction in BBD symptoms after the treatment.¹

All children were re-evaluated at the end of treatment sessions and 6 months after the treatment. VCUG was performed in patients who revealed vesicoureteral reflux at the beginning of the study or had a new episode of UTI. Urine analysis and urine culture were assessed during monthly clinical visits in all children who had symptomatic UTIs before their recruitment in the study.

Sample Size and Statistical Analysis

Using a two-sided 5% significance level, a power of 80% and an expected drop-out rate of 20%, a sample size of 15 patients per group was required. Statistical analysis was performed using Statistical Package of Social Science software (version 19, SPSS).

To analyze data, chi-square or Fisher's exact test was applied. In addition, student *t* test and Mann–Whitney *U* tests were performed to determine the significance of the differences between the two groups. In order to compare variables in each group before and after treatment, Wilcoxon signed-rank test was executed. Data were expressed as Mean ± SD and a *P* value of less than .05 was considered statistically significant.

RESULTS

From May 2015 to Feb 2018, a total of 34 children (mean age: 7.5 ± 2.2 years) with BBD were enrolled in this study. There were 13 girls and 4 boys in group A and 15 girls and 2 boys in group B. There was no significant difference in terms of their age, gender and bladder and bowel habit diary between 2 groups before the treatment. Any adverse event was not observed during the study. Flow diagram of the study process is shown in Figure 1.

Outcomes

A full response to the treatment (100% reduction in bladder and bowel symptoms) was observed in 11 of 17 (64.7%) patients in group A compared to 5 of 17 (29.4%) patients in group B at the end of treatment sessions ($P < .03$). Two of 17 (11.7%) patients in group A and 8 of 17 (47%) patients in group B had no response to the treatment ($P = .02$). In addition, partial response was observed in 4 patients from each group at the end of treatment sessions (Fig. 2).

All patients had constipation based on Rome IV criteria before the study. Constipation improved in 14 of 17 (82%) and 9 of 17 (53%) children in group A and B respectively, at the end

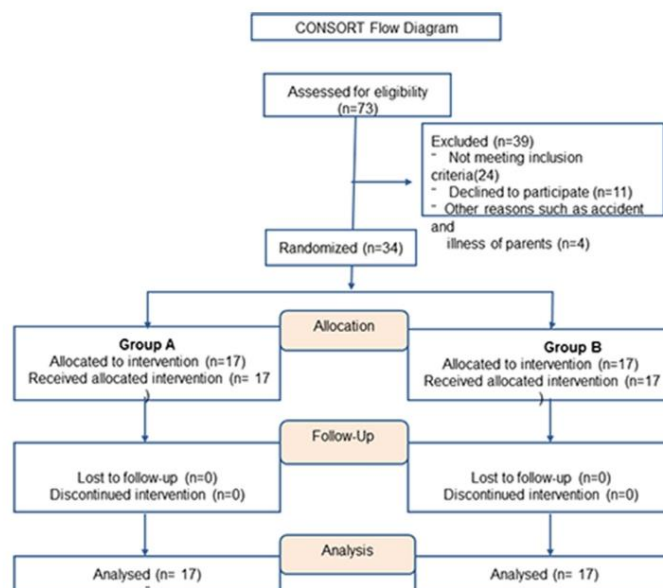


Figure 1. Flow diagram of study process. (Color version available online.)

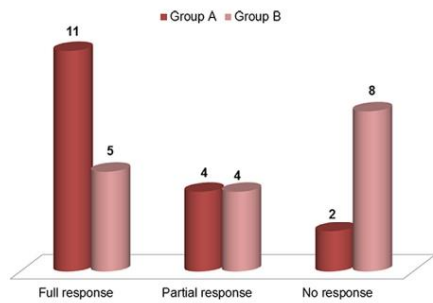


Figure 2. Response to the treatment in both groups after end of treatment sessions. (Color version available online.)

of treatment sessions ($P = .03$). Constipation relapsed only in 1 patient in group A after 6 months of follow-up (Table 1).

Mean defecation frequency per week was 2.7 ± 0.7 and 2.7 ± 0.97 in group A and B respectively before the treatment. Mean defecation frequency per week significantly increased in group A compared to group B (5.8 ± 1.5 vs 4.5 ± 1.8 per week, respectively) at the end of treatment sessions ($P < .04$, Table 1).

Before treatment, 5 of 17 (29.4%) patients in group A and 8 of 17 (47%) patients in group B had daytime incontinence ($P = .290$). Daytime incontinence significantly improved in all children who had this symptom before treatment in group A compared to 2 of 8 (25%) children in group B after end of treatment sessions and maintained at 6 months of follow-up ($P = .007$; Table 2).

All children had abnormal urine flow curve at the baseline. Urine flow curve became normal in 12 of 17 (76%) and 10 of 17 (58%) patients in group A and B respectively after end of treatment sessions. No significant differences were observed in uroflowmetry measures between both groups after treatment (Supplementary Table 1).

COMMENT

BBD is defined as the combination of functional constipation and LUT symptoms¹. We compared 2 treatment plans for children with persistent BBD despite conservative medical treatment in this study. To the best of our knowledge this is the first study that evaluated the effects of pelvic IF electrical stimulation plus PFM exercises on BBD in children. Our results showed that combination of pelvic IF electrical stimulation as an adjuvant to the PFM exercises has significant effect on BBD improvement in affected patients compared to only PFM exercises in these children. Both treatment groups have shown improvement; however, group A benefited more from the dual therapy and this benefit lasted throughout the follow-up period. This study revealed a significant decrease in daytime incontinence, urgency and constipation in patients who underwent a combination of IF current and PFM exercises compared to patients treated with PFM exercises alone.

Results of our study, same as previous findings, showed that BBD is higher in girls than boys.¹⁷ The reason of why BBD is more frequent in girls than boys is not well understood. Additionally, increased dysfunctional voiding in girls versus boys in the same age group has been observed in prior studies.¹⁸ The coexistence of constipation and LUT dysfunction is well described in the literatures.¹⁷ BBD plays a significant role in development of recurrent UTIs. BBD causes incomplete bladder emptying as an important risk factor for development and recurrence of UTI in children. On the other hand, rectal distention can compress the adjacent bladder neck and trigone region leading to detrusor overactivity and possible bladder outlet obstruction.⁵ According to ICCS recommendation, treatment of BBD starts with conservative management, that is, behavioral modification and monitoring the changes with several clinical means. With respect to

Table 1. Clinical features of bowel dysfunction in children before, at the end of treatment sessions and 6 months later

Variables	Groups	Before Treatment Pt No.	At the end of treatment sessions Pt No.	6 Months After Treatment Pt No.
Constipation (%)	Group A	17/17 (100%)	14/17 (82%)	13/17 (76.4%)
	Group B	17/17 (100%)	9/17 (53%)	9/17 (53%)
	<i>P</i> *	a	.007	.151
Abnormal stool form (%)	Group A	17/17 (100%)	3/17 (17.6%)	4/17 (23.5%)
	Group B	17/17 (100%)	8/17 (47%)	8/17 (47%)
	<i>P</i> *	a	0.06	0.151
Fecal soiling (%)	Group A	3/17 (17.6%)	0/17 (0%)	0/17 (0%)
	Group B	1/17 (5.8%)	1/17 (5.8%)	1/17 (5.8%)
	<i>P</i> *	.724	.310	.310
Pain (%)	Group A	8/17 (47%)	2/17 (11.7%)	2/17 (11.7%)
	Group B	9/17 (53%)	6/17 (35.2%)	7/17 (47%)
	<i>P</i> *	.732	.106	.05
Defecation frequency per week	Group A	2.7 ± 0.7	5.8 ± 1.5	5.7 ± 1.9
	Group B	2.7 ± 0.9	4.5 ± 1.8	4.2 ± 2
	<i>P</i> [†]	.323	.04	.02

Pt No = patient number.

* Chi-square test.

[†] Student t test.

Table 2. Clinical features of bladder dysfunction in children before, at the end of treatment sessions and 6 months later

Variables	Groups	Before Treatment Pt No.	At the End of Treatment Sessions Pt No.	6 Months After Treatment Pt No.
Daytime incontinence (%)	Group A	5/17 (29.4%)	0/17 (0%)	0/17 (0%)
	Group B	8/17 (47%)	6/17 (35.2%)	6/17 (35.2%)
	<i>P</i> *	.290	.007	.007
Nighttime incontinence (%)	Group A	7/17 (41%)	1/17 (5.8%)	1/17 (5.8%)
	Group B	4/17 (23.5%)	3/17 (17.6%)	3/17 (17.6%)
	<i>P</i> *	.271	.287	.287
Urgency (%)	Group A	7/17 (41%)	3/17 (17.6%)	3/17 (17.6%)
	Group B	6/17 (35.2%)	4/17 (23.5%)	5/17 (29.4%)
	<i>P</i> *	.724	.671	.419
Urinary tract infection (%)	Group A	10/17 (58.8%)	2/17 (11.7%)	2/17 (11.7%)
	Group B	13/17 (76.4%)	6/17 (35.2%)	8/17 (47%)
	<i>P</i> *	.271	.106	.02
Abnormal voiding pattern (%)	Group A	17/17 (100%)	4/17 (23.5%)	4/17 (23.5%)
	Group B	17/17 (100%)	6/17 (35.2%)	7/17 (41%)
	<i>P</i> *	a	.452	.271
Vesico-ureteral reflux (%)	Group A	5/17 (29.4%)	-	1/17 (5.8%)
	Group B	3/17 (17.6%)	-	2/17 (11.7%)
	<i>P</i> *	.419	-	.545

Pt No = patient number.

* Chi-square test.

the patient's prominent presentation, pharmacological options could be offered. Moreover, surgical procedures are the last option with consideration of risk–benefit outcomes of the intervention.⁵

Children with urgency, do withholding maneuvers (crossing their legs, squatting, or compressing the glans) in order to inhibit urination and avoid voiding. These maneuvers can cause the postponement of defecation as well.¹ In the majority of constipated children, abnormal defecation pattern due to stool withholding behavior, contraction of the external anal sphincter and puborectalis muscle during defecation were observed.¹⁹ As pelvic floor dysfunction has important role in the development of BBD, we used PFM exercises in this study to increase children's awareness regarding their PFMs and synergetic action of abdominal and PFMs and taught them how to relax these muscles during voiding and defecation. However, full response to the treatment was significantly higher in patients who underwent IF therapy and PFM exercises compared to patients who underwent PFM exercises alone (67.4% vs 29.4%). Also in a study by Zivkovic et al, the significant improvement of BBD was reported in children who underwent trans-abdominal IF electrical stimulation + diaphragmatic breathing exercises and behavioral modification compared to only diaphragmatic breathing exercises and behavioral modification.¹³

Both non-invasive and invasive electrical stimulation modalities have been studied and reported for management of bladder and bowel dysfunction in children.⁹ Administration of electrical stimulation via transcutaneous patch electrodes over sacral dermatomes/pudendal area, or percutaneous tibial nerve stimulation with needle and sacral implanted neuromodulator are considered as a treatment option for BBD.^{20,21} Several studies have shown that electrical stimulation can improve constipation, overactive

bladder symptoms, and fecal and urinary incontinence as well.^{11,20,21} Although the exact mechanism of action of electrical stimulation on the LUT is not completely clear, but prior studies have shown that electrical current can involve regulation of the cortex, spinal pathway and PFMs.²²

The possible theories about the effects of electrical stimulation on bladder and bowel systems have been reported in the prior studies.^{9,22} It is suggested that electrical stimulation can influence over the neuroaxis at several levels within the peripheral and central nervous systems to restore the balance between excitatory and inhibitory regulation. In addition, it can activate the afferent bladder somatosensory fibers through increased feedback to the micturition sensors in the brain as well as activation of the hypogastric sympathetic nerves. Additionally, repetitive stimulation causes a decay and downregulation in the bladder's response and reduces detrusor muscle activity. Moreover, stimulation of afferent sacral nerves in pelvis or lower extremities increases the inhibitory stimuli to efferent pelvic nerve and reduces detrusor contractility. Furthermore, it causes stimulation of the hypogastric nerve through activation of sympathetic fibers at low bladder volumes and the pudendal nerve nuclei in the spinal cord at maximal bladder volume.

Prior studies have shown that LUT dysfunction in adults are inherent and longstanding, therefore, an advantage use of electrical stimulation in children would be the increased neuroplasticity of the central and peripheral nervous systems with the potency of modified long-term outcomes.^{9,23} Additionally, electrical stimulation affects intestinal transit and can be used to diminish fecal incontinence and constipation. Moreover, different mechanisms of action in colorectal motility have been studied earlier.²³ In a study by Veiga et al, the efficacy of

parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation for treatment of constipation in children with LUT dysfunction was evaluated.²⁴ They treated 9 boys and 5 girls in which 10 patients had overactive bladder and 4 patients had voiding dysfunction. After the treatment, constipation symptoms resolved in 85.7% of the children. The authors reported that all urinary symptoms in their patients improved after treatment.²⁴

Some limitations need to be taken into account when interpreting our results. Small sample size and short term follow-up limited our study. Another limitation of this study was single center study. In order to offset these limitations, a multicenter study with larger sample size and longer follow-up are needed.

CONCLUSION

Results of this study showed that combination of IF electrical stimulation and PFM exercises are effective treatment for BBD in children. Further studies with larger sample size and longer follow-up are needed to confirm these finding.

SUPPLEMENTARY MATERIALS

Supplementary material associated with this article can be found in the online version at <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.07.015>.

References

- Austin PF, Bauer SB, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2016; 35:471–481. <https://doi.org/10.1002/nau.22751>.
- Santos JD, Varghese A, Williams K, et al. Recommendations for the management of bladder bowel dysfunction in children. *Pediatr Therapeut*. 2014;4:1. <https://doi.org/10.4172/2161-0665.1000191>.
- Burgers RE, Mugie SM, Chase J, et al. Management of functional constipation in children with lower urinary tract symptoms: report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol*. 2013;190:29–36. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.01.001>.
- van Engelenburg-van Lonkhuyzen ML, Bols E M J, Benninga M, et al. Physiotherapy interventions for functional bladder and bowel dysfunctions in neurologically normal and otherwise healthy children. *Cochrane Database of Systemat Rev*. 2016(11). Art. No.: CD012434. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012434>.
- Yang S, Chua ME, Bauer S, et al. Diagnosis and management of bladder bowel dysfunction in children with urinary tract infections: a position statement from the International Children's Continence Society. *Pediatr Nephrol*. 2018;33:2207–2219. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3799-9>.
- Aguiar LM, Franco I. Bladder bowel dysfunction. *Urol Clin North Am*. 2018;45:633–640. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2018.06.010>.
- Kajbafzadeh AM, Sharifi-Rad L, Ghahestani SM. Animated biofeedback: an ideal treatment for children with dysfunctional elimination syndrome. *J Urol*. 2011;186:2379–2384. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.07.118>.
- Desantis DJ, Leonard MP, Preston MA, et al. Effectiveness of biofeedback for dysfunctional elimination syndrome in pediatrics: a systematic review. *J Pediatr Urol*. 2011;7:342–348. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2011.02.019>.
- Wright AJ, Haddad M. Electroneurostimulation for the management of bladder bowel dysfunction in childhood. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017;21:67–74. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.05.012>.
- Ladi Seyedian SS, Sharifi-Rad L, Ebadi M, et al. Combined functional pelvic floor muscle exercises with Swiss ball and urotherapy for management of dysfunctional voiding in children: a randomized clinical trial. *Eur J Pediatr*. 2014;173:1347–1353. <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2336-0>. Epub 2014 May 21.
- Sharifi-Rad L, Ladi-Seyedian SS, Manouchehri N, et al. Effects of interferential electrical stimulation plus pelvic floor muscles exercises on functional constipation in children: a randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:295–302. <https://doi.org/10.1038/sj.ajg.2017.459>.
- Hutson JM, Dughetti L, Stathopoulos L, et al. Transabdominal electrical stimulation (TES) for the treatment of slow-transit constipation (STC). *Pediatr Surg Int*. 2015;31:445–451. <https://doi.org/10.1007/s00383-015-3681-4>.
- Zivkovic VD, Stankovic I, Dimitrijevic L, et al. Are interferential electrical stimulation and diaphragmatic breathing exercises beneficial in children with bladder and bowel dysfunction? *Urology*. 2017;102:207–212. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.12.038>.
- Ladi-Seyedian SS, Sharifi-Rad L, Kajbafzadeh AM. Pelvic floor electrical stimulation and muscles training: a combined rehabilitative approach for management of non-neuropathic urinary incontinence in children. *J Pediatr Surg*. 2019;54:825–830. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.06.007>.
- Farhat W, Bagli DJ, Capolicchio G, et al. The dysfunctional voiding scoring system: quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children. *J Urol*. 2000;164:1011.
- Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1456–1468.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.015>.
- Gaither TW, Cooper CS, Komberg Z, et al. Risk factors for the development of bladder and bowel dysfunction. *Pediatrics*. 2018;141.pii: e20172797. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-2797>.
- Chen JJ, Mao W, Homayoon K, et al. A multivariate analysis of dysfunctional Elimination syndrome, and its relationships with gender, urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children. *J Urol*. 2004;171:1907–1910.
- Whitehead WE, Bharucha AE. Diagnosis and treatment of pelvic floor disorders: what's new and what to do. *Gastroenterology*. 2010; 138:1231–1235.
- McGee SM, Routh JC, Granberg CF, et al. Sacral neuromodulation in children with dysfunctional elimination syndrome: description of incisionless first stage and second stage without fluoroscopy. *Urology*. 2009;73:641–644. discussion 644. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.10.067>.
- Veiga ML, Lordelo P, Farias T, et al. Evaluation of constipation after parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation in children with lower urinary tract dysfunction—a pilot study. *J Pediatr Urol*. 2013;9:622–626. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2012.06.006>.
- Kumsar S, Keskin U, Akay A, et al. Effects of sacral neuromodulation on isolated urinary bladder function in a rat model of spinal cord injury. *Neuromodulation*. 2015;18:67–74. discussion 74–5.
- Fitzgerald MP, Thom DH, Wassel-Fyr C, et al. Childhood urinary symptoms predict adult overactive bladder symptoms. *J Urol*. 2006;175(3 Pt 1):989–993.
- Southwell BR. Electro-neuromodulation for colonic disorders-review of meta-analyses, systematic reviews, and RCTs. *Neuromodulation*. 2020. <https://doi.org/10.1111/ner.13099>. [Epub ahead of print] Review.

9.3. Estudo de (de Abreu et al., 2021)

Parasacral Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for the Treatment of Children and Adolescents with Bladder and Bowel Dysfunction: A Randomized Clinical Trial



Glícia Estevam de Abreu,* Leonardo Azevedo de Souza, Maria Luiza Veiga da Fonseca, Tâmara Barreto Carneiro Barbosa, Eneida Regis Dourado de Mello, Ananda Nacif Baião Nunes and Ubirajara de Oliveira Barroso, Jr.

From the Center for Children's Urinary Disorders (CEDIMI), Bahiana School of Medicine and Public Health, Salvador, Bahia, Brazil

Purpose: Parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation has been used to manage lower urinary tract symptoms refractory to standard urotherapy. Nevertheless, its actual effectiveness in treatment of bladder and bowel dysfunction remains to be established. We sought to evaluate the effectiveness of parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation in the treatment of children with bladder and bowel dysfunction.

Materials and Methods: This was a randomized clinical trial conducted with children and adolescents of 5–17 years of age diagnosed with bladder and bowel dysfunction. Patients with neurological or anatomical abnormalities of urinary or digestive tracts, those unable to attend treatment sessions 3 times a week, individuals with diabetes mellitus or diabetes insipidus and those using anticholinergic drugs or laxatives were excluded from the study. The sample was divided into 2 groups: a control group submitted to standard urotherapy plus sham electrotherapy applied to the scapular region and a treatment group submitted to urotherapy plus parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation. All the patients were submitted to 3, 20-minute electrotherapy (parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation or sham) sessions/week for a total of 20 sessions.

Results: Forty patients were evaluated, 20 in the control group and 20 in the treatment group. Mean age (\pm standard deviation) was 8.4 ± 2.8 years and 52.5% were male. In 15 patients (37.5%), rectal diameter was ≥ 3 cm. Lower urinary tract symptoms improved in both groups following treatment, with no statistically significant differences in Dysfunctional Voiding Scoring System score, lower urinary tract symptoms or uroflowmetry patterns between the groups. Intragroup evaluation showed a significant improvement in enuresis in the treatment group. There was a significant improvement in functional constipation post-intervention in treatment group compared to control group (70% vs 20%, $p=0.004$).

Conclusions: Parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation is effective for treatment of bladder and bowel dysfunction in children and adolescents, particularly insofar as functional constipation is concerned.

Key Words: constipation, lower urinary tract symptoms, child, adolescent, transcutaneous electric nerve stimulation

In children with bladder and bowel dysfunction, treatment of lower urinary tract symptoms is based principally on urotherapy, biofeedback,

anticholinergics, and electrical nerve stimulation.¹ Treating functional constipation is known to be an essential step when treating children with

Abbreviations and Acronyms

BBD = bladder and bowel dysfunction
CG = control group
DVSS = Dysfunctional Voiding Scoring System
FC = functional constipation
LUTS = lower urinary tract symptoms
PTENS = parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation
 Q_{max} = maximum flow rate
TG = treatment group
VAS = visual analogue scale

Accepted for publication November 17, 2020.

Funding: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

* Correspondence: Center for Children's Urinary Disorders (CEDIMI), Bahiana School of Medicine and Public Health, Rua Eduardo José dos Santos, 147/905 Rio Vermelho, 41940-455 Salvador, Bahia, Brazil (telephone: +55 (71) 21084670; email: gliabreu@hotmail.com).

See Editorial on page 1557.

LUTS and can lead to an improvement in or even complete resolution of urinary symptoms.^{2,3} Nevertheless, despite success rates of 40%–50% for LUTS, standard urotherapy may be insufficient for the management of FC. Approximately 50% of children with FC experience at least 1 recurrence of the condition in the first 5 years after their initial recovery and in 25%–30% of children FC will remain present even after puberty, irrespective of treatment given.^{4,5} Some factors that may influence response to treatment include age, child's motivation, often affected by cognitive and behavioral disorders, caregivers' motivation and the need for a team of dedicated therapists well trained in managing cases of BBD.⁶ Biofeedback, the form of physiotherapy used in cases of dysfunctional voiding, has yielded conflicting results in cases of FC.^{7,8} In addition, anticholinergics that improve symptoms of urinary urgency and daytime incontinence may exert a negative effect on colonic transit, making FC worse.⁹

Transcutaneous electrical nerve stimulation has been used as an alternative treatment for patients with LUTS refractory to standard urotherapy, and this treatment has also been reported to exert an effect on FC.^{10,11} A pilot study has already shown that parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation is able to simultaneously improve LUTS and FC in children with BBD, possibly reducing the duration of treatment and the associated costs.¹² Nevertheless, despite these promising results studies with a greater level of evidence have yet to be conducted on the effectiveness of PTENS in patients with BBD. Therefore, the objective of the present clinical trial was to evaluate the effectiveness of PTENS in the treatment of LUTS and FC in children with BBD. To the best of our knowledge, this is the first randomized clinical trial to evaluate PTENS in patients with BBD.

METHODS

This was a randomized, prospective, and blind clinical trial. Data collection took place between October 2017 and December 2019.

Selection of Sample

Inclusion criteria included patients who were seeking treatment from urology of 5–17 years of age with BBD, defined as the presence of FC associated with LUTS, with no previous treatment. Patients with neurological and/or anatomical abnormalities of the urinary and/or digestive tracts, those unable to attend treatment sessions 3 times a week, individuals with diabetes mellitus and/or diabetes insipidus and those taking anticholinergic drugs or laxatives were excluded from the study.

Instruments

Some instruments evaluated LUTS prior to and following the intervention: 1) a structured questionnaire evaluated LUTS; 2) Dysfunctional Voiding Scoring System evaluated LUTS intensity (scores of 6 for girls and 9 for boys being

the cutoff points); and 3) a 2-day bladder diary recorded urinary frequency, mean voided volume, and maximum voided volume. A visual analogue scale measured the improvement in daytime urinary symptoms at the end of the treatment, with response being classified as no response—<50%, partial response—50%–99%, or complete response—an improvement of 100%.

Rome IV criteria evaluated FC for children of 4–18 years of age, in which patients who had at least 2 positive items of the 6 listed criteria for more than a month were constipated. A modified constipation score for children and adolescents based on an 8-item structured questionnaire on symptoms associated with FC was used to evaluate its intensity (1. frequency of bowel movements; 2. difficulty or pain on defecation; 3. sensation of incomplete evacuation; 4. abdominal pain; 5. time spent on the toilet >5 minutes; 6. use of laxatives or digital assistance; 7. failed evacuation attempts per 24 hours; and 8. constipation symptoms' duration; This score has a maximum score of 30 points). The Bristol Stool Scale was also applied, and types 1 and 2 were associated with FC.

Ultrasonography evaluated post-void residual urine and rectal diameter. The rectum was considered distended when its transverse diameter was ≥ 3 cm. All patients were submitted to uroflowmetry prior to and following the intervention, including evaluation of maximum flow rate, time to Q_{max} , average flow rate, voided volume, duration of flow and flow curve pattern.

Intervention

Randomization was performed by shuffling blocks of 4 sealed, sequentially numbered brown envelopes. The patients were divided into 2 groups: treatment group (standard urotherapy plus PTENS) and control group (standard urotherapy plus sham electrotherapy). All patients were submitted to PTNS at 20-minute sessions held 3 times a week for a total of 20 sessions at a frequency of 10 Hz and pulse width of 700 μ s, with intensity varying according to patient's tolerance level and without reaching the motor threshold. Four electrodes were placed on each patient, 2 in the parasacral region (TG) and 2 in the scapular region (CG) (fig. 1).

All patients received urotherapy consisting of the following instructions: not to wait longer than 3 hours between voids; not to ingest foods such as coffee, tea, carbonated drinks, chocolate or citric fruits during treatment; to void before going to sleep; to drink more fluids during the day (around 5 to 8 \times 200 ml glasses/day depending on age), with those complaining of enuresis to avoid drinking fluids for at least 2–3 hours before going to sleep; and to avoid postponing voiding when urinary urgency was present. Instructions were also given regarding the appropriate consumption of fiber-rich foods for all patients; however, neither fiber supplements nor specific nutritional diets were recommended for either group. All patients were instructed to sit appropriately on the toilet for 5–10 minutes 3 times a day after their main meals.

Parents, patients, and post-treatment evaluator were blinded to group allocation. The endpoints were evaluated 7 to 14 days after the last PTENS session.

The study was registered in the Brazilian Clinical Trials Registry (ReBEC) under number RBR-58c63h. The

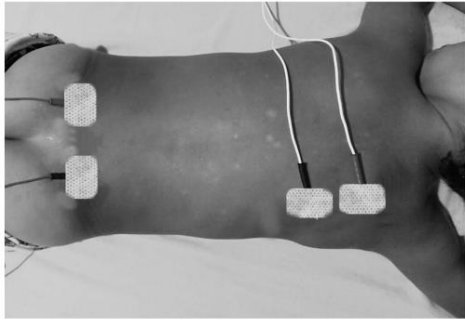


Figure 1. Position of electrodes during PTENS and scapular electrotherapy

institute's internal review board approved the study protocol under reference 683884517.5.0000.5544. Patients were only admitted to the study after their parents/guardians had signed an informed consent form or patient, if over 6 years of age, had signed an assent form.

Statistical Analysis

Descriptive and comparative analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS® Statistics), version 21 for Windows®. The sample

size needed for a power of 80% (2-tailed $\alpha=5\%$), with a 95% confidence interval, was estimated using the WINPEPI calculator.¹³ Taking into consideration an expected rate of resolution of voiding symptoms of 75% in the TG and 31.3% in the CG, as suggested by previous studies,^{14,15} a total of 20 patients would be required in each group.

For intergroup analysis, Student's t-test compared the following variables between TG and CG: rectal diameter, constipation score_{log10}, Qmax_{log10}, voided volume_{log10} and duration of flow_{log10}. DVSS, number of positive Rome IV criteria, time to Q_{max}, and average flow criteria were analyzed using the Mann-Whitney test. The Fisher test compared categorical variables: LUTS, flow curve patterns, VAS score and FC.

For the intragroup analysis, the McNemar test was used to evaluate all categorical variables prior to and following interventions evaluated in the intergroup analysis except for the variables FC in both groups and urinary urgency in the TG, since these were present in all patients prior to intervention. Wilcoxon signed-rank test evaluated the following numerical variables prior to and following the intervention: average flow, time to Q_{max}, and DVSS score while the paired Student's t-test was used to analyze duration of flow_{log10}, Qmax_{log10}, voided volume_{log10} and constipation score_{log10}. p Values <0.05 in the bivariate analysis were considered statistically significant in all cases.

RESULTS

Forty patients with BBD were included in the study (fig. 2). The mean age of the participants was 8.4 ± 2.8

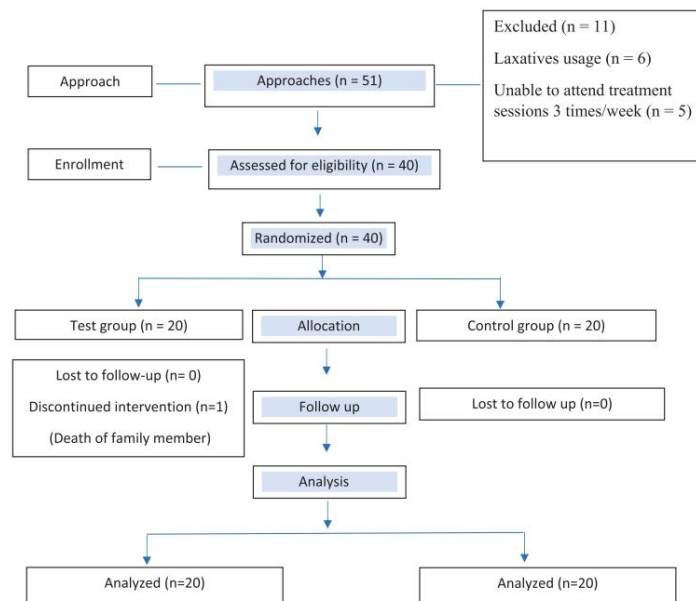


Figure 2. Consort flowchart

Table 1. Intragroup comparison: urinary symptoms and uroflowmetry patterns in control and treatment groups

	Control Group			Treatment Group (PTNS)		
	Baseline	Post-Intervention	p Value	Baseline	Post-Intervention	p Value
Median DVSS (IQR)	13.5 (11–16)	6 (0.25–10)	< 0.001*	13 (8.25–16.75)	2 (0–9)	< 0.001*
No. urinary urgency (%)	19 (95)	7 (35)	< 0.001†	20 (100)	7 (35)	-
No. daytime incontinence (%)	18 (90)	8 (40)	0.002†	17 (85)	7 (35)	0.002†
No. holding maneuvers (%)	16 (80)	6 (30)	0.01†	17 (85)	6 (30)	0.001†
No. frequent urination (%)	11 (55)	2 (10)	0.004†	12 (60)	4 (20)	0.008†
No. nocturia (%)	4 (20)	4 (20)	1.00†	7 (35)	2 (10)	0.06†
No. enuresis (%)	17 (85)	15 (75)	0.50†	15 (75)	9 (45)	0.03†
Mean duration of flow _{log10} (±SD)	1.35 ± 0.2	1.36 ± 0.24	0.97‡	1.33 ± 0.2	1.22 ± 0.16	0.07‡
Median time to Q _{max} (IQR)	9 (6.2–18)	9.05 (6–13)	0.89*	8.5 (7–12.3)	7 (5.75–8.25)	0.007*
Mean Q _{max, log10} (±SD)	1.18 ± 0.27	1.21 ± 0.3	0.55‡	1.1 ± 0.21	1.25 ± 0.22	< 0.001‡
Median av flow (IQR)	6 (3.25–10.38)	9.4 (6–11.4)	0.35*	5 (3–9.73)	8.5 (7–12.29)	0.001*
Mean voided vol _{log10} (±SD)	2.21 ± 0.3	2.26 ± 0.37	0.84‡	2.17 ± 0.28	2.21 ± 0.21	0.37‡

* Wilcoxon test.

† McNemar test.

‡ Student's paired t-test.

years; mean body mass index was $18.57 \pm 5.8 \text{ kg/m}^2$; mean rectal diameter was $2.9 \pm 0.9 \text{ cm}$ and 52.5% of the sample was male. Rectum was distended ($\geq 3 \text{ cm}$) in 15 patients (37.5%) prior to treatment, with a mean diameter of $3.84 \pm 0.6 \text{ cm}$ (supplementary table 1, <https://www.jurology.com>). Baseline urinary and intestinal symptoms are shown in supplementary tables 2 and 3 (<https://www.jurology.com>), respectively.

In the intragroup analysis, all daytime urinary symptoms improved in both groups. With respect to nighttime symptoms, enuresis improved only in the TG. Some uroflowmetry patterns changed significantly in the TG alone, with an increase in average flow and in Q_{max}, and a reduction in time to Q_{max} (table 1).

Intergroup evaluation showed no difference between the groups in relation to LUTS or in uroflowmetry patterns. LUTS resolved completely in 12 patients in the sample (30.8%), as expressed by a post-intervention DVSS score of 0. Five of these patients (25%) were in the CG and 7 (36.8%) were in the TG (table 2).

In the intragroup analysis, despite an improvement of constipation score_{log10} in the CG, there was an improvement in only 1 Rome IV criteria (fecal incontinence; $p=0.02$). There was a reduction in number of positive Rome IV criteria in the CG; however, the median indicated the persistence of FC (median = 2; IQR 0.25–3; table 3).

Intergroup analysis showed an improvement in FC in the TG, with only 4 patients in this group (20%) requiring laxatives following treatment. When each of the Rome IV criteria was evaluated individually, a significant improvement was found in frequency of bowel movements and in retentive posturing in the TG. Following treatment, there was a greater reduction in the number of positive Rome IV criteria in the TG (table 4).

Evaluating the measures of association regarding the magnitude of the effect of PTENS on FC, values

to relative risk, absolute reduction of risk and number necessary to treat were 0.29%, 50% and 2, respectively. The effect size for constipation score_{log10} was 0.79 (Cohen's d).

DISCUSSION

In the present study, PTENS plus behavioral therapy was an effective approach for FC in children and adolescents with BBD. An improvement in LUTS was found in both groups, showing that

Table 2. Intergroup comparison following intervention: urinary symptoms and uroflowmetry patterns

	Post-Intervention		p Value
	Control Group	Treatment Group (PTNS)	
Median DVSS (IQR)	6 (0.25–10)	2 (0–9)	0.23*
No. urinary urgency (%)	7 (35)	7 (35)	1.00†
No. daytime incontinence (%)	8 (40)	7 (35)	1.00†
No. holding maneuvers (%)	6 (30)	6 (30)	1.00†
No. frequent urination (%)	2 (10)	4 (20)	0.66†
No. nocturia (%)	4 (20)	2 (10)	0.66†
No. enuresis (%)	15 (75)	9 (45)	0.11†
Mean duration of flow _{log10} (±SD)	1.36 ± 0.24	1.22 ± 0.22	0.08‡
Median time to Q _{max} (IQR)	9.05 (6–13)	7 (5.75–8.25)	0.13*
Mean Q _{max, log10} (±SD)	1.21 ± 0.31	1.25 ± 0.22	0.59‡
Median average flow (IQR)	9.4 (6.6–11.4)	8.5 (7–12.29)	0.6*
Mean voided vol _{log10} (±SD)	2.26 ± 0.37	2.21 ± 0.21	0.64‡
No. flow curve patterns (%):			0.72†
Bell-shaped	15 (78.9)	16 (88.9)	
Staccato	1 (5.3)	0 (0)	
Tower-shaped	1 (5.3)	1 (5.6)	
Intermittent	2 (10.5)	1 (5.6)	
No. VAS score (%):			0.75†
No response (VAS <50%)	1 (5)	2 (10)	
Partial response (VAS 50%–99%)	12 (60)	10 (50)	
Complete response (VAS = 100%)	7 (35)	8 (40)	

* Mann-Whitney test.

† Fisher test.

‡ Student's t-test.

Table 3. Intragroup comparison: bowel symptoms pre-intervention and post-intervention in control and treatment groups

	Control Group			Treatment Group (PTNS)		
	Baseline	Post-Intervention	p Value	Baseline	Post-Intervention	p Value
No. constipation (%)	20 (100)	14 (70)	-	20 (100)	4 (20)	-
Median pos Rome IV criteria (IQR)	3 (2–3)	2 (0.25–3)	0.03*	2.5 (2–3)	0 (0–1)	<0.001*
No. Rome IV criteria (%):						
<2 Bowel movements/wk	9 (45)	7 (35)	0.63†	6 (30)	1 (5)	0.06†
Episode of fecal incontinence	11 (55)	4 (20)	0.02†	11 (55)	2 (10)	0.004†
Retentive posturing	10 (50)	9 (45)	1.00†	11 (55)	2 (10)	0.01†
Pain/straining at evacuation	15 (75)	10 (50)	0.18†	14 (70)	6 (30)	0.01†
Lumpy or hard stools	4 (20)	1 (5)	0.37†	3 (15)	1 (5)	0.63†
Stools that may block toilet	8 (40)	8 (40)	1.00†	11 (55)	4 (20)	0.04†
Median constipation score _{log10} (±SD)	1.02±0.2	0.78 ± 0.37	0.002†	0.91 ±0.2	0.5 ± 0.34	<0.001*
No. stool types 1 + 2 of Bristol stool scale (%)	8 (40)	10 (50)	0.63†	9 (45)	5 (25)	0.29†

* Wilcoxon test.

† McNemar test.

‡ Student's paired t-test.

standard urotherapy, although relatively ineffective for FC, can be beneficial in reducing LUTS in BBD patients. An interesting finding was that there was an improvement in enuresis only in the PTENS group.

Although standard urotherapy is considered the only measure initially required for many children with LUTS, PTENS in association with urotherapy can be particularly beneficial in children with BBD, as FC is a symptom that is always present in BBD. In this group of patients, the advantage of PTENS in improving FC and reducing the need for laxatives should be emphasized, since it is well known that the treatment of FC is vital if LUTS are to be resolved. Another important aspect to be taken into consideration is the marked improvement in fecal incontinence and pain following PTENS, which were found in the intragroup evaluation. Both symptoms are known to be a symptom that greatly distresses children and is often associated with a

reduction in quality of life.¹⁶ Since PTENS reduced FC rate by 50%, with the magnitude of the effect demonstrating the need to treat 2 patients to have a positive effect on 1 patient, we observed that neuromodulation was beneficial when compared to standard urotherapy. Thus, it is estimated that this is the first study to show the efficacy of PTENS on FC in BBD patients, not only using a control group, but through a randomized clinical trial.

Randomized studies have shown the positive effects of PTENS on LUTS.^{14,15,17} However, the results of the present study showed that, despite LUTS improvement when PTENS was applied, the difference found in the treatment group was the same as that achieved in the control group. This finding may have occurred since washout was not performed, ie standard urotherapy, a measure that would result in the selection of only refractory cases for the study, possibly benefitting PTENS group to a greater extent, was not given previously.¹⁸ Patients who postponed voiding could also have affected our results. In an earlier population based study, our research group has already shown that children with BBD are more likely to postpone voiding and more likely to perform holding maneuvers.¹⁹ In addition, it is well known that these patients are generally those who benefit most from urotherapy. Nevertheless, changes in uroflowmetry patterns were found only in the PTENS group. The increase in average flow and in Q_{max} and the reduction in time to Q_{max} only in the PTENS group may be proof of the positive effect of parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation on bladder emptying.

Another relevant finding is enuresis improvement in the PTENS group. This result suggests that by improving FC, PTENS produces a positive effect on enuresis. An association between enuresis and FC has been reported in the literature²⁰ and another recent study found that FC could interfere negatively in the patient's response to desmopressin.²¹ A

Table 4. Intergroup comparison: bowel symptoms

	Post-Intervention		p Value
	Control Group	Treatment Group	
No. constipation (%)	14 (70)	4 (20)	0.004*
No. Rome IV criteria (%):			
<2 Bowel movements/wk	7 (35)	1 (5)	0.04*
Episode of fecal incontinence	4 (20)	2 (10)	0.66*
Retentive posturing	9 (45)	2 (10)	0.03*
Pain/straining at evacuation	10 (50)	6 (30)	0.33*
Lumpy or hard stools	1 (5)	1 (5)	1.00*
Stools that may block toilet	8 (40)	4 (20)	0.30*
No. stool types 1 + 2 of Bristol stool scale (%)	10 (50)	5 (25)	0.19*
Mean constipation score _{log10} (±SD)	0.78±0.37	0.5 ±0.34	0.02†
Median pos Rome IV criteria (IQR)	2 (0.25–3)	0 (0–1)	0.002†
No. use of laxatives following treatment (%)	13 (65)	4 (20)	0.01*

* Fisher test.

† Student's t-test.

‡ Mann-Whitney test.



previous study conducted by our research team showed that PTENS can be useful in children with nonmonosymptomatic nocturnal enuresis.²² Interestingly, in children with BBD enuresis can also improve with PTENS. We observed that BBD affected more boys than girls. We believe that this sample was distributed in this way at random. Nevertheless, sex maybe not have affected our results since we had already observed in previous studies that sex does not affect PTENS results.²³

The use of laxatives is the most recommended treatment for FC, yielding good outcomes, particularly with the use of polyethylene glycol.²⁴ Nevertheless, due to the risk of a recurrence of bowel dysfunction, the need for prolonged use of these drugs can be quite expensive, often constituting a reason for the patient to abandon treatment. Fear of episodes of fecal incontinence resulting from reduced fecal consistency and even fear of bowel damage due to their prolonged use could also be a cause of treatment discontinuation.^{5,25} Therefore, the use of PTENS could prove a promising alternative in cases of BBD, since in addition to improving LUTS it also results in a significant improvement in FC. In other words, its use may be particularly beneficial in children and adolescents with BBD, perhaps enabling

the dose of laxatives to be reduced, decreasing the time of use of these drugs or helping control FC when anticholinergics are necessary.

The short followup time is a limitation, which is insufficient to allow us to affirm that PTENS results in a lasting improvement in FC. The improvement in FC in the immediate evaluation is a promising finding; however, a long-term analysis is required to enable this finding to be confirmed. The fact that it was impossible to blind the professionals who administered PTENS and that there were doubts regarding the effectiveness of the blinding procedure in the families may have led to some biases, a situation that may have been attenuated by blinding the final evaluator and same weekly electrotherapy regimen. Nevertheless, the use of previously validated evaluation instruments such as the DVSS and the Rome IV criteria may have resulted in a slightly more precise analysis of the results.

CONCLUSIONS

PTENS is effective as a therapeutic approach on FC in patients with BBD. Although PTENS leads to an improvement in LUTS, this result is no different from that obtained with standard urotherapy.

REFERENCES

- Austin PF, Bauer SB, Bower W et al: The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2016; **35**: 471.
- Loening-Baucke V: Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics* 1997; **100**: 228.
- Borch L, Hagstroem S, Bower WF et al: Bladder and bowel dysfunction and the resolution of urinary incontinence with successful management of bowel symptoms in children. *Acta Paediatr* 2013; **102**: 215.
- Bongers ME, van Wijk MP, Reitsma JB et al: Long-term prognosis for childhood constipation: clinical outcomes in adulthood. *Pediatrics* 2010; **126**: e156.
- van Ginkel R, Reitsma JB, Büller HA et al: Childhood constipation: longitudinal follow-up beyond puberty. *Gastroenterology* 2003; **125**: 357.
- Arlen AM: Dysfunctional voiders: medication versus urotherapy? *Curr Urol Rep* 2017; **18**: 14.
- van Mill MJ, Koppen IJ and Benninga MA: Controversies in the management of functional constipation in children. *Curr Gastroenterol Rep* 2019; **21**: 23.
- Rao SS, Benninga MA, Bharucha AE et al: ANMS-ESNM position paper and consensus guidelines on biofeedback therapy for anorectal disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2015; **27**: 594.
- Hesch K: Agents for treatment of overactive bladder: a therapeutic class review. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2007; **20**: 307.
- Zivkovic VD, Stankovic I, Dimitrijevic L et al: Are interferential electrical stimulation and diaphragmatic breathing exercises beneficial in children with bladder and bowel dysfunction? *Urology* 2017; **102**: 207.
- van Wunnik BP, Baeten CG and Southwell BR: Neuromodulation for constipation: sacral and transcutaneous stimulation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; **25**: 181.
- Veiga ML, Lordêlo P, Farias T et al: Evaluation of constipation after parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation in children with lower urinary tract dysfunction: a pilot study. *J Pediatr Urol* 2013; **9**: 622.
- Abramson JH: Age-standardization in epidemiological data. *Int J Epidemiol* 1995; **24**: 238.
- de Paula LI, de Oliveira LF, Cruz BP et al: Parasacral transcutaneous electrical neural stimulation (PTENS) once a week for the treatment of overactive bladder in children: a randomized controlled trial. *J Pediatr Urol* 2017; **13**: 263.e1.
- Lordêlo P, Teles A, Veiga ML et al: Transcutaneous electrical nerve stimulation in children with overactive bladder: a randomized clinical trial. *J Urol* 2010; **184**: 683.
- Bongers ME, van Dijk M, Benninga MA et al: Health related quality of life in children with constipation-associated fecal incontinence. *J Pediatr* 2009; **154**: 749.
- Borch L, Hagstroem S, Kamperis K et al: Transcutaneous electrical nerve stimulation combined with oxybutynin is superior to monotherapy in children with urge incontinence: a randomized, placebo controlled study. *J Urol* 2017; **198**: 430.
- Barroso U Jr: When should we offer parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation for pediatric patients with lower urinary tract dysfunction? *J Urol* 2017; **198**: 263.
- Sampaio C, Sousa AS, Fraga LG et al: Constipation and lower urinary tract dysfunction in children and adolescents: a population-based study. *Front Pediatr* 2016; **4**: 101.
- Averbeck MA and Madersbacher H: Constipation and LUTS: how do they affect each other? *Int Braz J Urol* 2011; **37**: 16.



21. Ma Y, Shen Y and Liu X: Constipation in nocturnal enuresis may interfere desmopressin management success. *J Pediatr Urol* 2019; **15**: 177.e1.
22. Lordêlo P, Benevides I, Kerner EG et al: Treatment of non-monosymptomatic nocturnal enuresis by transcutaneous parasacral electrical nerve stimulation. *J Pediatr Urol* 2010; **6**: 486.
23. Hoffmann A, Sampaio C, Nascimento AA et al: Predictors of outcome in children and adolescents with overactive bladder treated with parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation. *J Pediatr Urol* 2018; **14**: 54.e1.
24. Bhatnagar S: Polyethylene glycol vs. lactulose in infants and children with functional constipation: pediatric gastroenterologist's viewpoint. *Indian Pediatr* 2019; **56**: 418.
25. de Azevedo RV, Oliveira EA, Vasconcelos MM et al: Impact of an interdisciplinary approach in children and adolescents with lower urinary tract dysfunction (LUTD). *J Bras Nefrol* 2014; **36**: 451.

EDITORIAL COMMENT



This interesting study adds to the literature evaluating effectiveness of PTENS on BBD studied in a randomized controlled trial. Unfortunately, no randomized controlled trial can provide absolute proof of effectiveness of a treatment as even randomized controlled trials can be biased. Evidence should be viewed as an ongoing process that evolves over time. This study should be followed by larger studies or aggregate data analysis in order to strengthen the evidence for transcutaneous electrical nerve stimulation as treatment for BBD.

The current study has some limitations: remote computerized randomization is preferred over block randomization with concealed envelopes. Blinding of patients, parents and clinicians in a study on transcutaneous electrical nerve stimulation is challenging. One can imagine that smart parents might be able to unblind treatment allocation and therefore introduce a placebo effect. Conscious or unconscious differential

attention and emphasis on the urotherapeutic advice could be a source of bias introduced by the therapist.

Another limitation might be the sample size. Transcutaneous electrical nerve stimulation might have only marginal additional effects to urotherapy.¹ For a treatment with low effect size, high power is needed. A sample size of 40 might be too small. Interestingly, the authors found a significant effect on constipation, but could not reproduce significant improvement of LUTS. This could be a type II error. I encourage the authors to continue their research with more studies and more power to confirm the beneficial effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on BBD.

Luitzen A. Groen

*Emma Children's Hospital, Amsterdam UMC
University of Amsterdam
Amsterdam, The Netherlands*

REFERENCE

1. Sillén U, Arwidsson C, Doroszkiewicz M et al: Effects of transcutaneous neuromodulation (TENS) on overactive bladder symptoms in children: a randomized controlled trial. *J Pediatr Urol* 2014; **10**: 1100.