

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

Giovanna Maria Coelho

**Avaliação do impacto inicial da eletroestimulação transcutânea parassacral em
crianças com constipação intestinal.**

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

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

Coorientador: Prof. Ass. Nilton Carlos Machado

Coorientador: Prof. Dr. Maurício Ferraz de Arruda

Botucatu

2022

GIOVANNA MARIA COELHO

“Avaliação do impacto inicial da eletroestimulação transcutânea parassacral em crianças com constipação intestinal.”

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

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

Coorientador: Prof. Ass. Nilton Carlos Machado

Coorientador: Prof. Dr. Maurício Ferraz de Arruda

Botucatu

2022

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

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Coelho, Giovanna Maria.

Avaliação do impacto inicial da eletroestimulação
transcutânea parassacral em crianças com constipação
intestinal

Giovanna Maria Coelho. - Botucatu, 2022

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio
de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção

Coorientador: Nilton Carlos Machado

Coorientador: Maurício Ferraz de Arruda

Capes: 40800008

1. Estimulação elétrica nervosa transcutânea.
2. Constipação intestinal. 3. Crianças
4. Parassacral.

Palavras-chave: Constipação intestinal; Estimulação
elétrica transcutânea; Parassacral.

Agradecimentos

Desejo exprimir os meus agradecimentos a todos aqueles que, de alguma forma, permitiram que esta tese se concretizasse.

Agradeço, ao Prof. Dr. Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção por ter me aceito como aluna e por fazer parte do seu grupo de trabalho, ter acreditado em mim e nas minhas capacidades. Agradeço ainda o trato simples, correto e científico, com que sempre abordou as nossas reuniões de trabalho, sem nunca ter permitido que o desalento se instalasse, mesmo quando as coisas não corriam bem. Agradeço-lhe ainda o tema do trabalho, que sempre me aliciou, o que fez, a maioria das vezes, conseguir ultrapassar dificuldades surgidas.

Agradeço, de igual forma, ao Prof. Dr. Nilton Carlos Machado e Profa. Dra. Juliana Tedesco, as conversas e ensinamentos nos dias presentes de ambulatório e coleta da pesquisa. De uma forma ou de outra, sempre deram resultados práticos importantes.

A minha mãe, minha melhor amiga que esteve me amparando em todos os momentos.

Sumário

Capítulo I – Artigo

“Avaliação do impacto inicial da eletroestimulação transcutânea parassacral em crianças com constipação intestinal”

Resumo.....	7
Abstract.....	8
1. Introdução.....	9
2. Objetivos.....	14
3. Métodos.....	14
4. Análise estatística.....	21
5. Resultados.....	22
6. Referências.....	40

Capítulo II – Artigo

“A protocol for an interventional study on the impact of transcutaneous parasacral nerve stimulation in children with functional constipation.”

Abstract.....	71
1. Introduction.....	72
2. Methods.....	74
3. Discussion.....	79
4. References.....	80

Capítulo 1

Artigo

“Avaliação do impacto inicial da eletroestimulação transcutânea
parassacral em crianças com constipação intestinal.”

Resumo

Crianças com constipação funcional respondem bem ao tratamento médico convencional, mas um subconjunto dessa população pode apresentar uma resposta insatisfatória e uma melhora não significativa dos sintomas. A estimulação elétrica transcutânea parassacral (EETP) através de eletrodos colocados sobre a região parassacral pode ativar conexões neuronais aferentes, de maneira não invasiva, levando à reflexos sacrais que podem melhorar a motilidade do cólon. Dessa forma, a EETP pode ser considerada um método promissor, seguro e não invasivo para o tratamento da constipação. Entretanto, não há estudo detalhado publicado que investigue seu uso desse método em crianças com constipação funcional. Foi realizado um estudo unicêntrico, prospectivo, longitudinal e intervencional desenvolvido para avaliar a aplicabilidade e os resultados clínicos da EETP em crianças com constipação funcional. As crianças foram submetidas a sessões diárias de EETP transcutânea por um período de 4 ou 8 semanas. Todas as crianças também participaram de entrevistas semiestruturadas, uma em cada uma dos quatro momentos de avaliações: uma semana antes do início da intervenção; imediatamente após as quatro semanas intervenção; imediatamente após oito semanas de intervenção; e quatro semanas após o final do período de intervenção. Nessas entrevistas, foram avaliados os aspectos relacionados ao hábito intestinal e qualidade de vida. Houve melhora significativa da frequência evacuatória, da consistência das fezes, do esforço evacuatório e da dor para evacuar após os períodos de intervenção. Também, uma melhora significativa dos indicadores de qualidade de vida global, principalmente relacionada à esfera psicossocial e total, após quatro semanas e oito semanas de intervenção. Esta melhora na função intestinal e na qualidade de vida se mantiveram mesmo após quatro semanas do término da intervenção. Assim, a EETP transcutânea mostrou-se um método promissor e eficaz, promovendo aumento do número de evacuações e melhora da consistência das fezes, levando a uma melhora direta na qualidade de vida, de crianças com constipação intestinal.

Abstract

Children with functional constipation respond to usual medical treatment. But, a subset of patients may experience an unsatisfactory response with a small improvement. Transcutaneous parasacral nerve stimulation (TPNS) via electrodes placed over the sacrum can activate afferent neuronal networks noninvasively, leading to sacral reflexes that may improve colonic motility. Thus, TPNS can be considered a promising, noninvasive, and safe method for the treatment of constipation. However, there are still no published studies of TPNS in children functional constipation. Thus, this is a unique, interventional and prospective, study, developed to evaluate the clinical results of transcutaneous TPNS in children with functional constipation. The children were submitted to daily transcutaneous TPNS sessions for 4 or 8 weeks. All children also participated in semi-structured interviews, one in each of the three assessment moments: one week before the intervention; immediately after four weeks of intervention; immediately after eighth weeks of intervention; and four weeks after the end of the intervention. In these interviews, bowel movements and quality of life were evaluated. There was a significant improvement in frequency, stool consistency, the effort to evacuation and pain to evacuate after intervention periods. There was also a significant improvement in the indicators of global quality of life, mainly in the psychosocial and total score, after four weeks of intervention. This improvement in bowel movements and quality of life was maintained four weeks after the end of the intervention. Thus, transcutaneous TPNS is an effective method for the treatment of functional constipation and improvement in the quality of life.

1. INTRODUÇÃO

A constipação intestinal é uma condição debilitante que pode atingir até 27% da população, representando um importante problema de saúde pública ^{1,2}. Na faixa etária pediátrica, é considerada afecção extremamente comum, sendo responsável por aproximadamente 3% de todas as consultas médicas em pediatria ^{3,4}. Embora alguns estudos tenham sugerido que seja mais comum em meninos, uma meta-análise demonstrou não haver diferença significativa na prevalência entre os sexos ⁵.

A fisiopatologia da constipação é multifatorial e apresenta aspectos ainda não totalmente esclarecidos ^{2,6}. Na criança, a grande maioria dos casos (até 95%) é de origem funcional (CF), 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 CF ⁷. 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 ^{3,4,8}. Alterações da anatomia anorretal (como malformações anorretais), alterações endócrinas e metabólicas (como diabetes e hipotireoidismo), neuropatias (como mielomeningocele), miopatias (como na amiloidose e na esclerose sistêmica) e o uso de drogas (como os opioides) são exemplos de outras causas orgânicas de constipação.

O diagnóstico de CF na criança é clínico, embasado na anamnese e no exame físico ⁹. 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), estratificados, de acordo com a faixa etária, para crianças com menos de 4 anos e para crianças mais velhas ^{10,11}. Estes critérios incluem os principais sinais e sintomas clínicos típicos da CF, como diminuição da frequência evacuatória, retenção fecal e fecalomas, evacuações dolorosas ou 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 CF há a necessidade da presença de ao menos dois destes critérios, por pelo menos 1 mês ¹². 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 pôndero-estatural, febre, vômitos biliosos, distensão abdominal e eliminação explosiva de fezes após exame digital do reto, ou a falta de resposta ao tratamento convencional exigem o encaminhamento a especialista para investigação complementar pormenorizada⁹. Enema opaco, manometria anorretal e colônica, biópsia de reto, dosagens séricas específicas, tempo de trânsito colônico e defecografia fazem parte do conjunto de exames que podem auxiliar nesta investigação.

O tratamento da CF deve ser estruturado em quatro etapas: educação, desimpactação fecal, condicionamento do hábito intestinal normal e prevenção da reimpactação¹³. 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^{6,7}. 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^{3,9,14}. Após a desimpactação, inicia-se o tratamento de manutenção, objetivando o condicionamento do hábito intestinal normal e a prevenção da reimpactação⁹. A escolha do medicamento para o tratamento de manutenção recebe influência direta da adaptação de cada criança e a dose adequada apresenta grande variação entre os indivíduos¹⁴⁻¹⁵. Estudos recentes sustentam que o Polietilenoglicol 3350 é mais efetivo que a lactulose, leite de magnésia, óleo mineral ou placebo⁹. 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^{3,9}. 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 de tempo ³. Orientações nutricionais também fazem parte do tratamento, através da recomendação de dieta balanceada, rica em fibras e fluidos ¹⁴⁻¹⁵. O tratamento de manutenção deve ser mantido por pelo menos 2 meses e a retirada das medicações laxativas deve ser gradual e individualizada⁹.

A maioria das crianças com CF responde positivamente ao tratamento convencional, com intervenções farmacológicas e não farmacológicas ⁷⁻⁹. Índices de melhora de até 50% são relatados em crianças atendidas em centros terciários, com retirada das medicações laxativas após 6 a 12 meses ^{13,16}. Por outro lado, uma parcela significativa de pacientes com CF pode apresentar resposta insatisfatória ou apenas pequena melhora dos sintomas, sendo consideradas, portanto, refratárias ao tratamento convencional ^{1,2}. Até 40% dos pacientes podem manter sintomas após 1 ano do início do tratamento ¹⁷. Além disso, cerca de 25% dos pacientes mantêm sintomas de constipação na idade adulta ¹⁶. As crianças que não apresentam melhora dos sintomas após um período de três meses com o tratamento conservador são consideradas como portadoras de constipação intestinal crônica intratável^{11,12}.

As opções de tratamento para crianças com constipação refratária ao tratamento convencional são poucas e apresentam resultados limitados. As diretrizes mais recentes apresentam como potenciais alternativas a injeção de toxina botulínica no esfíncter anal, lavagens intestinais retrógradas ou anterógradas, neuromodulação, acupuntura, transplante de microbiota fecal, derivações intestinais (estomias) e a ressecção colônica total ou parcial ^{18, 19, 20}.

Nas últimas décadas, a neuroestimulação vem sendo incorporada à prática clínica para o tratamento de sintomas que variam, desde náuseas e vômitos, até distúrbios intestinais e urinários ^{18,19}. 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 pulso¹⁹. Atualmente, existem modalidades invasivas e não invasivas para a neuromodulação, que incluem estimuladores de nervos sacrais implantáveis ou transcutâneos, estimuladores de nervos tibiais posteriores percutâneos ou transcutâneos ou terapia interferencial²⁰. Em crianças, a utilização deste

tipo de tratamento é ainda mais recente, com potencial benefício para aquelas que apresentam sintomas refratários ao tratamento clínico, evitando a utilização de procedimentos mais invasivos²¹. Diversos métodos de neuroestimulação foram introduzidos para tratar distúrbios de eliminação fecal e urinária resistentes ao tratamento padrão^{22,23}.

A estimulação dos nervos espinhais sacrais por meio de terapias neuromoduladoras implantáveis, como a estimulação do nervo sacral (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 %^{24,25}. A estimulação elétrica transcutânea (EET) pode ser uma alternativa promissora, não invasiva, e mais acessível financeiramente, em comparação à ENS²⁴. A estimulação transcutânea pode ativar as redes neuronais aferentes de forma não invasiva, levando a reflexos sacrais que podem melhorar a motilidade do cólon²⁵. Uma revisão sistemática avaliou a efetividade e segurança da EET na melhora da constipação em crianças²⁶. 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 infantil²⁶.

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 evacuatórias²⁷. A EETP vem sendo utilizada para reduzir a contratilidade da bexiga e sintomas em crianças com bexiga hiperativa^{28,29}. Quintiliano et al., (2015) demonstraram que a EETP, aplicada três vezes por semana em um total de 20 sessões, foi capaz de reverter os sintomas de bexiga hiperativa em 62% dos casos³⁰. Em outro estudo a longo prazo, com a mesma metodologia, a EETP mostrou eficácia em pacientes com urgência urinária e incontinência urinária por pelo menos 2 anos³¹. Outros estudos demonstraram que a EETP é útil para melhora da incontinência fecal em adultos^{32,33}. Entretanto, seu uso para o tratamento de constipação intestinal tem sido pouco investigado. Um estudo encontrou uma melhora significativa nos sintomas de constipação e na motilidade intestinal em um grupo de 15 adultos tratados com a EETP³⁴. Por outro

lado, outro estudo não identificou melhora significativa nos sintomas de constipação em 16 pacientes submetidos à EETP por mais de 4 semanas durante 12 horas por dia ²⁵.

Em crianças, o impacto da EETP nos sintomas de constipação foi avaliado apenas em pacientes que possuíam uma variedade de causas subjacentes associadas. Veiga et al., (2013) encontraram uma redução significativa nos sintomas de constipação intestinal em 14 crianças com disfunção do trato urinário inferior após 20 sessões de EETP³⁵. 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 EETP³⁶. Martins-Moura et al., (2016) avaliaram 18 pacientes constipados na evolução pós-operatória de ressecção colônica para doença de Hirschsprung ou para correção de malformação anorretal e encontraram remissão ou melhora da constipação em 15 (83,3%) destes pacientes após a EETP ³⁷.

Portanto, os resultados da EETP como adjuvante para tratamento da constipação em crianças e adolescentes foram avaliados apenas como desfechos secundários ou em pacientes com outras comorbidades associadas à constipação. Em vista do potencial da EETP para modular a inervação colônica, melhorando a motilidade intestinal³⁸, e dos resultados consistentes para tratamento de outras condições urológicas e intestinais, nós decidimos avaliar a aplicabilidade e os resultados clínicos da EETP no tratamento adjuvante de crianças e adolescentes com constipação intestinal.

2. OBJETIVOS

O objetivo principal deste estudo foi avaliar os resultados clínicos e a aplicabilidade da estimulação elétrica transcutânea parassacral (EETP) como tratamento adjuvante em crianças e adolescentes com constipação funcional.

Os objetivos secundários foram:

- caracterizar os pacientes incluídos, com informações dos antecedentes pessoais e dados clínicos e epidemiológicos;
- avaliar aspectos relacionados à função intestinal dos pacientes, após os períodos de intervenção e compará-los com os dados anteriores ao início da intervenção;

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

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1. DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de intervenção, prospectivo e longitudinal, realizado nos ambulatórios de Gastroenterologia pediátrica e Cirurgia Pediátrica da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual de São Paulo (UNESP), São Paulo, Brasil, em um período de 15 meses, de Janeiro de 2021 à Abril de 2022.

Os pacientes foram submetidos a sessões diárias de EETP, por um período de 4 ou 8 semanas e participaram de entrevistas semiestruturadas, realizadas em cada um dos momentos de avaliação: 1 semana antes do início da intervenção, 1 semana imediatamente após o período de intervenção de 4 semanas, 1 semana imediatamente após o período de intervenção de 8 semanas e 4 semanas após o fim da intervenção. Nessas entrevistas, foram avaliados os aspectos relacionados ao hábito intestinal, qualidade de vida e aplicabilidade da intervenção proposta.

3.2. ASPECTOS ÉTICOS E DE REGISTRO DO ESTUDO

O estudo foi realizado de acordo com os princípios determinados pela Declaração de Helsinque, ISO14155, Lei de Proteção de Dados e pelas Diretrizes de Boas Práticas Clínicas. O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, São Paulo, Brasil, aprovou este estudo, registrado sob o número 13760619.4.0000.5411 (Anexo 1). Os pacientes e seus responsáveis foram previamente informados sobre o objetivo da pesquisa e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice 1). Os pacientes com idade entre 11 a 18 anos assinaram o respectivo termo de assentimento (Apêndice 2).

O protocolo de estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (Rebec) sob o identificador RBR-52f6h2, obtido no dia 6 de Julho de 2020 (UTN number: U1111-1250-1769). Este protocolo foi elaborado de acordo com as recomendações do *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventionist Tests* – SPIRIT³⁹ e publicado em periódico científico internacional⁴⁰.

3.3 SELEÇÃO E RECRUTAMENTO DE PACIENTES

O tamanho estimado da amostra foi de 30 pacientes, calculado por um teste t pareado (antes e após a intervenção), com base em um aumento médio estimado de 18 defecações por mês (segundo dados de estudo prévio de estimulação elétrica transcutânea³⁴), um desvio padrão estimado de variações = 30, alfa bicaudal = 0,05 e um poder de teste beta = 0,85. A amostra foi composta por crianças selecionadas no Ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica e do Ambulatório de Cirurgia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP. Os pacientes e seus responsáveis foram convidados a participar de uma consulta inicial para informá-los sobre a metodologia do estudo e aplicação dos critérios de elegibilidade.

3.4. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.

Os critérios de inclusão e exclusão estão apresentados no Quadro 1.

Quadro 1: Critérios de elegibilidade

Criterios de Inclusão	Criterios de exclusão
Diagnóstico de constipação intestinal de acordo com os critérios de Roma IV (2016)	Presença de qualquer causa orgânica de constipação intestinal
Pacientes com idade entre 7 e 18 anos	Crianças com déficits neurológicos e/ou cognitivos
Pacientes e/ou responsáveis que concordaram e assinaram o TCLE	Presença de lesões na pele na região de aplicação dos eletrodos
Pacientes com idade entre 11 e 18 que concordaram a assinaram o termo específico de assentimento	Alterações na sensibilidade na região de aplicação dos eletrodos
	Uso de marcapasso cardíaco
	Crianças com doenças cardíológicas ou arritmias cardíacas
	Pacientes que não completarem a intervenção ou que não participaram de alguma das entrevistas nos momentos de avaliação

3.5 INTERVENÇÃO

A intervenção foi supervisionada por uma fisioterapeuta, membro da equipe de pesquisa e com experiência nesse tipo de terapia. Após higienização local, os pacientes foram submetidos a EETP, com base no método descrito por Veiga ³⁵. Em cada lado da região sacral, entre S2 e S4 (Figura 1) foram aplicados dois eletrodos autoadesivos de silicone (5 x 5cm), que foram ligados a um dispositivo de estimulação elétrica (De Tens / Fes - 2 canais, Neurodyn Portable Ibramed®) (Figura 2). A estimulação elétrica transcutânea parassacral foi realizada durante 4 semanas ou 8 semanas consecutivas, todos os dias, na residência de cada paciente, uma vez ao dia com duração de 30 minutos cada aplicação. A frequência utilizada foi de 10Hz, largura de pulso 500 µs e a intensidade variável, a depender do paciente, sem atingir o limiar motor (geralmente entre 10 a 30 mA).

Inicialmente, os pais ou responsáveis foram treinados para realizar a EETP em seus filhos. Para isso, foram realizadas sessões de treinamento, com aplicação supervisionada pela fisioterapeuta, até que os pais se sentissem confiantes o suficiente para realizar o procedimento sem supervisão. A partir desse

momento, a EETP foi realizada diariamente, em caráter domiciliar, conforme descrito. Durante o período de intervenção, os pacientes também participaram de uma sessão supervisionada a cada 15 dias, onde a técnica foi avaliada pela fisioterapeuta e eventuais dúvidas foram esclarecidas. Além disso, os responsáveis receberam o contato telefônico da equipe de pesquisa para comunicar eventuais dúvidas ou intercorrências durante o período de intervenção.

Durante o período de intervenção, os pacientes ou responsáveis mantiveram todas as recomendações terapêuticas relacionadas ao tratamento da CF (medicamentos, dietas e orientações comportamentais), previamente prescritas pela equipe médica responsável. Os pacientes foram instruídos a contactarem a equipe de pesquisa sobre quaisquer alterações no plano terapêutico prescrito pela equipe médica durante o período de intervenção.

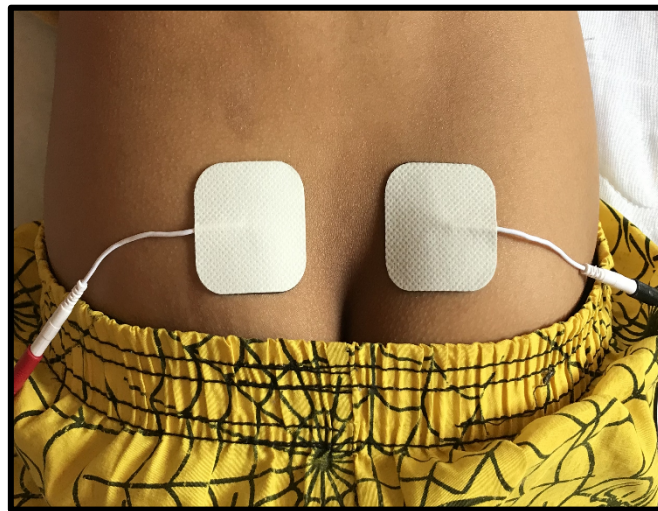


Figura 1. Posicionamento dos eletrodos



Figura 2. Aparelho Neurodyn Portable Ibramed

3.6. ADESÃO AO TRATAMENTO E EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS

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

3.7. PERÍODOS DE INTERVENÇÃO E MOMENTOS DE AVALIAÇÃO

Os períodos de intervenção foram de 4 ou 8 semanas consecutivas, imediatamente após a conclusão do período de treinamento. Após as 4 semanas de EETP, os pacientes puderam optar se realizariam mais 4 semanas de intervenção, totalizando 8 semanas de EETP. Os momentos escolhidos para as avaliações foram: uma semana antes do início da intervenção, imediatamente após as semanas de intervenção (4 semanas ou 4 e 8 semanas) e 4 semanas após o término da intervenção, para identificar quaisquer efeitos a longo prazo da EETP.

3.8. ENTREVISTAS DE AVALIAÇÃO

Em todos os momentos de avaliação, os pacientes e/ou seus responsáveis participaram de entrevistas semiestruturadas para determinar os resultados funcionais da intervenção, com relação ao hábito intestinal e à qualidade de vida relacionada à saúde. Essas entrevistas foram conduzidas pelo mesmo membro da equipe de pesquisa e duraram aproximadamente 40 minutos. Os seguintes instrumentos de avaliação foram aplicados: um questionário abordando o estado clínico atual (Apêndice 3); a Escala de Bristol para Consistência das Fezes Modificada para crianças – mBSFS-C (Anexo 2) para analisar a consistência das fezes ^{41,42,43}, o *Bowel Function Score* - BF-S (Anexo 3) para avaliação da função intestinal ⁴⁴, o *Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0* - PedsQL 4.0 (Anexo 4) respondido pelos responsáveis para avaliar a qualidade de vida global ^{45, 46} e o Questionário para Avaliação da Qualidade de Vida em crianças e adolescentes com incontinência fecal - AQLCAFI (Anexo 5) respondido pelas crianças e adolescentes para avaliação direcionada da qualidade de vida em pacientes com sintomas intestinais ^{47, 48}.

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

3.9. ANÁLISE DOS RESULTADOS

A análise dos resultados foi realizada com foco nos 4 momentos de avaliação: antes do início da EETP, imediatamente após as semanas de intervenção (4 semanas ou 4 e 8 semanas) e após 4 semanas de da retirada da intervenção. Essa análise foi realizada utilizando as seguintes variáveis clínicas: número de evacuações por semana, número de episódios de incontinência fecal por semana, esforço evacuatório, dor para evacuar e dor abdominal. Foram analisados, também, os resultados obtidos pelos instrumentos de avaliação aplicados (mBSFS-C, BF-S, PedsQL 4.0 e AQLCAFI), afim de avaliar os resultados funcionais do hábito intestinal e a qualidade de vida relacionada à saúde. A aplicabilidade da EETP também foi avaliada, pelos resultados do questionário específico considerando aspectos que envolvem as dificuldades práticas para a aplicação desse método e possíveis eventos adversos que dificultem a continuidade da técnica.

Todas as situações que pudessem estar indiretamente envolvidas com os resultados clínicos da EETP, como aumento ou diminuição nas doses de laxantes ou quaisquer alterações clínica ou dietética e os aspectos relacionados à aplicabilidade e potenciais efeitos adversos da EETP também foram analisados, como desfechos secundários.

A Figura 3 sumariza as etapas do estudo.

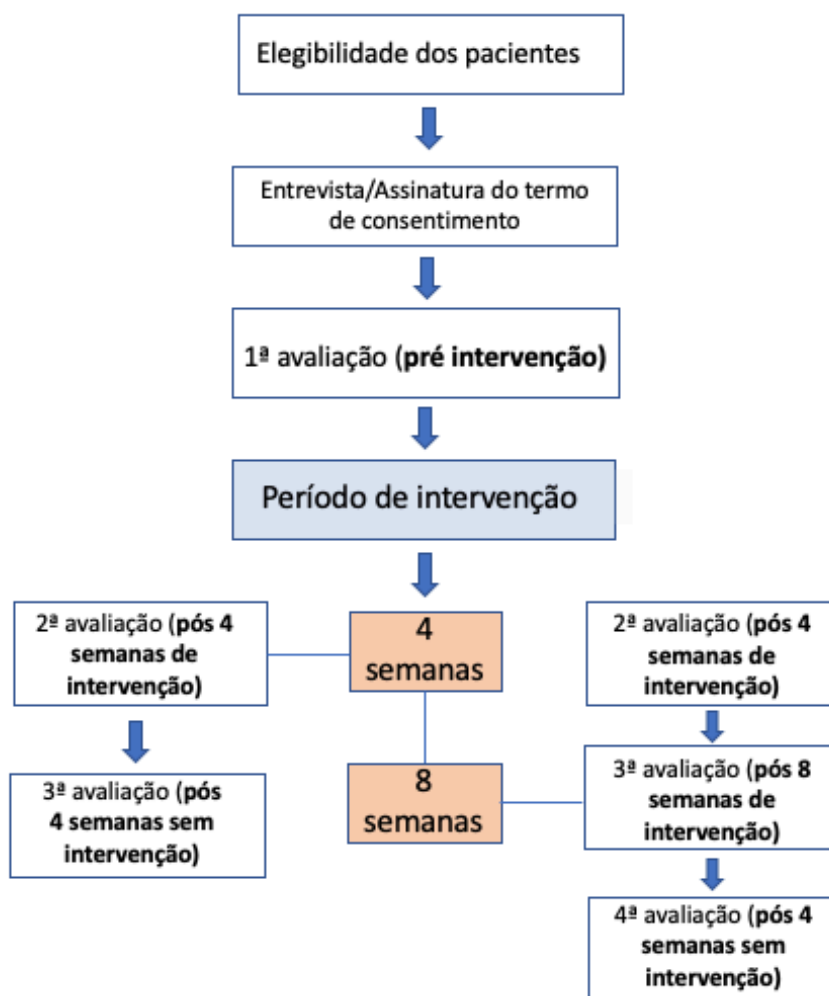


Figura 3: Fluxograma das etapas do estudo.

3.10. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada análise descritiva para a caracterização clínica dos pacientes incluídos no estudo antes do início da intervenção. Posteriormente, foi procedida análise comparativa entre as variáveis estudadas, nos diferentes momentos de avaliação. Dados numéricos contínuos foram expressos como média $\pm$ desvio padrão ou mediana (1º quartil/ 3º quartil, ou intervalo interquartílico), de acordo com o padrão de distribuição dos dados determinada pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk. As proporções foram apresentadas como porcentagens e seus respectivos intervalos de confiança 95%. A comparação entre os momentos de avaliação foi realizada por meio de testes estatísticos específicos, de acordo com os tipos de variáveis analisadas e com o padrão de normalidade dos dados. Variáveis nominais foram analisadas usando o teste de McNemar. Variáveis numéricas contínuas de distribuição paramétrica

foram analisadas pelo teste T de Student para amostras pareadas. Variáveis numéricas contínuas de distribuição não-paramétrica e variáveis ordinais foram analisadas pelo teste de Wilcoxon. O nível de significância foi estabelecido em 5%. A análise foi realizada utilizando o software SPSS 22.0 para Windows.

4. RESULTADOS

Participaram do estudo uma amostra composta por 34 crianças elegíveis, com diagnóstico de CF, segundo os Critérios de Roma IV. A EETP foi aplicada por um período de intervenção de 4 ou 8 semanas em pacientes. A Figura 4 apresenta aos pacientes elegíveis e incluídos no estudo.

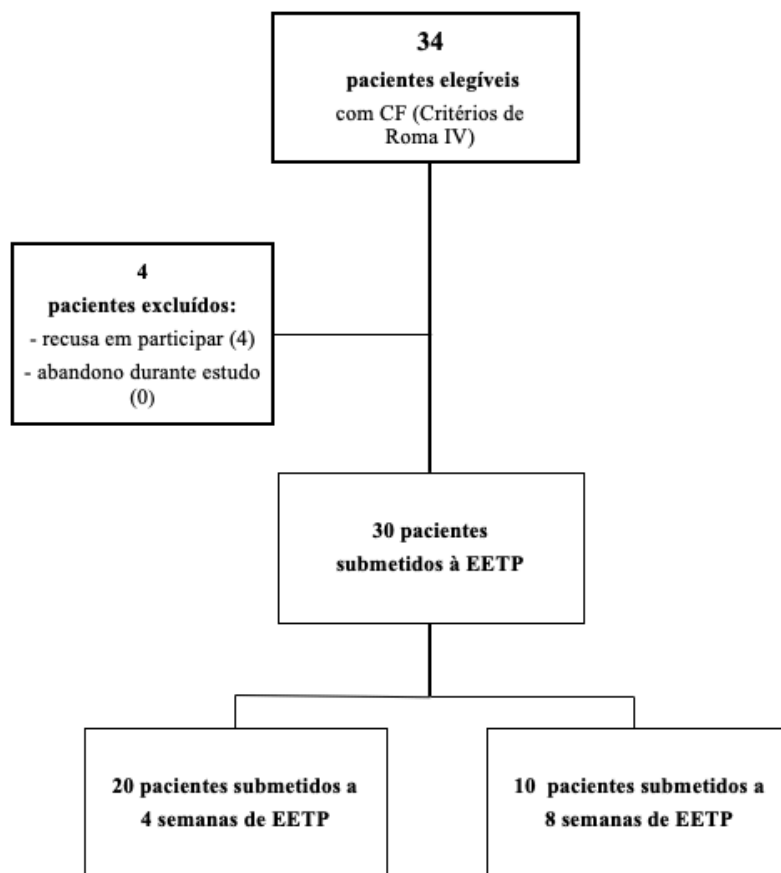


Figura 4: Fluxograma da elegibilidade, inclusão e exclusão dos pacientes no estudo.

4. 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E SÓCIO DEMOGRÁFICAS

A Tabela 1 apresenta as características sociodemográficas das crianças com constipação funcional e de seus pais ou responsáveis. Observa-se que a mediana da idade foi de 120 meses (10 anos) e com intervalo interquartil de 108-132 meses (9 a 11 anos), caracterizando uma população de escolares e adolescentes. Na maior parte das vezes, a família era constituída de pais na terceira ou quarta décadas de vida, com pequeno número de filhos por casal. A mãe foi a respondedora dos questionários na maioria das vezes (70%).

Tabela 1. Características sociodemográficas dos pacientes com constipação funcional submetidos à EETP.

	n (%)	Mediana	IQR
<u>Características das crianças</u>			
Sexo, n Feminino/Masculino (% Masculino)	10/20 (66,7)		
Idade da criança (meses)		120	108 – 132
Primogênito, n(%)	24 (80,0)		
<u>Características dos pais</u>			
Idade da mãe (anos)		37	36 – 40
Idade do pai (anos)		44,5	40,2 – 46,7
Escolaridade materna (anos)		10,5	9 – 12
Escolaridade paterna (anos)		11	8 – 12
Total de filhos		2	1 – 2,7
Cuidador / Respondedor			
Mãe	21 (70,0)		
Avó	9 (30,0)		
<u>Características do domicílio</u>			
Número de cômodos		6	5 – 7
Número de pessoas		4	3 – 4,7

n = número, IQR=Intervalo Interquartil

A Tabela 2 apresenta as características clínicas das crianças avaliadas no estudo. Todos os pacientes apresentavam sintomas de constipação há mais de 2 anos e haviam sido tratados pelo tratamento padrão, com orientações educativas, desimpactação (quando necessária) e tratamento medicamentoso. A mediana de tempo de sintomas foi de 60 meses (5 anos). Apesar do tratamento a longo prazo, observa-se alta proporção de pacientes que apresentavam dor e esforço ao evacuar, dor abdominal, fezes de consistência típicas de crianças e adolescentes com constipação pela mBSFS-c e 40% apresentavam incontinência fecal.

Tabela 2. Características clínicas dos pacientes submetidos à EETP.

	n (%)	Mediana	IQR
Duração dos sintomas (meses)		60	48 – 84
Características do ato evacuatório			
Esforço para evacuar	19 (63,3)		
Dor anal ao evacuar	20 (66,7)		
Características da evacuação			
Escala de Bristol		2	1 – 2
Frequência evacuatória semanal		2	2 – 2,7
Incontinência fecal n (%)	12 (40,0)		
Evacuação com sangue n (%)	0		
Sintomas associados n (%)			
Vômito	3 (10,0)		
Anorexia	0		
Dor abdominal	16 (53,3)		

n = número de pacientes, IQR=Intervalo Interquartil

A Tabela 3 apresenta a proporção de quesitos dos Critérios de Roma IV. Todos os pacientes possuíam ao menos 2 dos quesitos necessários para o diagnóstico de constipação intestinal definidos por estes critérios^{49, 50}. Todos os pacientes também preenchiam os critérios para serem classificados como portadores de constipação intratável pela definição proposta pelas Sociedades Européia (ESPGHAN) e

Norte Americana (NASPGHAN) de Gastropediatria, representada por pacientes sem resposta ao tratamento padrão, após um período de três meses ³.

Tabela 3. Frequência dos quesitos dos Critérios de Roma IV para o diagnóstico de constipação funcional observados nos pacientes submetidos à EETP.

Quesitos dos Critérios de Roma IV	N	%
≤ 2 evacuações no vaso sanitário /semana	21	70,0
Incontinência fecal ≥1 /semana	9	30,0
Retenção fecal	23	76,7
Evacuações dolorosas ou difíceis	19	63,3
Grande massa fecal no reto	18	60,0
Fezes que obstruem o vaso sanitário	10	33,3

Os 30 pacientes incluídos faziam uso de medicações laxativas no início do estudo. Estes pacientes faziam uso de pelo menos um dos seguintes laxantes: picossulfato de sódio (n=19), polietilenoglicol 3350 (n=2) ou bisacodil (n=9).

4.2. ANÁLISE DOS EFEITOS DA EETP SOBRE A FUNÇÃO INTESTINAL E QUALIDADE DE VIDA

A análise dos efeitos da EETP foi realizada utilizando dados pareados dos 30 pacientes que realizaram a intervenção. Não houve exclusão de pacientes nesta análise, uma vez que nenhum paciente teve introdução ou aumento de dose de medicações laxativas a partir do momento da instituição da EETP. A distribuição da utilização destas medicações e as eventuais alterações de dosagens, introdução ou retirada destas medicações, durante os períodos do estudo, estão apresentadas na Tabela 4. Ao final do estudo, dos 19 pacientes que reduziram a dose de laxantes, 10 (52,6%) encontravam-se com uso de medicação laxativa apenas sob demanda.

Tabela 4. Distribuição do uso de medicações laxativas nas crianças submetidas à EETP ao final do estudo.

Uso de medicações laxativas durante o estudo	n (%)	Momento da modificação
Manutenção da dose de laxantes	11 (36,7%)	-
Retirada de todas as medicações laxativas	4 (13,3%)	1 durante e 3 após a EETP
Diminuição da dose de laxantes	15 (50%)	4 durante, 2 após e 9 durante e após a EETP
Introdução de laxantes	0	-
Aumento da dose de laxantes	0	-

4.2.1. ANÁLISE DA FUNÇÃO INTESTINAL

A Tabela 5 apresenta os valores da Escala de Bristol para consistência das fezes modificada para crianças (mBSFS-C), da frequência evacuatória e do *Bowel Function Score* (BF-S) avaliados nos diferentes momentos do estudo: antes do início da EETP, 4 semanas após a EETP, 8 semanas após a EETP e após 4 semanas do término da EETP. Observa-se melhora significativa dos indicadores para consistência das fezes, frequência evacuatória e do BF-S quando avaliados nos momentos pré-intervenção e após as 4 semanas de EETP e nos momentos pré-intervenção e 4 semanas após a retirada da EETP. Para a consistência das fezes e para a frequência evacuatória não foram identificadas diferenças significativas quando comparados os momentos após 4 e após 8 semanas de intervenção e os momentos após 4 semanas de EETP e após 4 semanas da retirada da intervenção. Para o BF-S houve melhora significativa em todos os momentos sequenciais de avaliação.

Tabela 5. Comparações entre os valores dos indicadores de função intestinal, avaliados em diferentes momentos do estudo.

	Pré-EETP x 4 semanas com EETP (n = 30)	p	4 semanas com EETP x 8 semanas com EETP (n = 10)	p	Pré-EETP x 4 semanas sem EETP (n = 30)	p	4 semanas com EETP x 4 semanas sem EETP (n = 30)	p
mBSFS-C^a	2 (1/2) x 3 (2/3)	<0,001	3 (2,2/3) x 3 (3/3)	0,317	2 (1/2) x 3 (2/3)	<0,001	3 (2/3) x 3 (2/3)	0,798
Número de evacuações/semana^a	2 (2/2,7) x 5 (4/5,7)	<0,001	5 (5/5,7) x 5 (4,2/6)	0,593	2 (2/2,7) x 5 (4/5)	<0,001	5 (4/5,7) x 5 (4/5)	0,154
BF-S^a	15 (15/16,7) x 18 (17/19)	< 0,001	18 (17/18) x 19 (19/20)	0,007	15 (15/16,7) x 19 (17/20)	< 0,001	18 (17/19) x 19 (17/20)	0,020

n = número de pacientes incluídos na análise

^a valores expressos em mediana (1º quartil/ 3º quartil), p valor referente ao teste de Wilcoxon

4.2.2. ANÁLISE DOS EFEITOS DA EETP SOBRE OS SINTOMAS ASSOCIADOS À CONSTIPAÇÃO

A Tabela 6 apresenta a evolução dos sintomas associados à constipação intestinal durante as etapas do estudo. Observa-se que os sintomas “esforço para evacuar” , “dor para evacuar” e dor abdominal apresentaram redução significativa de sua presença quando comparados nos momentos pré-EETP e 4 semanas após EETP e nos momentos pré-EETP e 4 semanas após a retirada da intervenção. Para o sintoma “perdas fecais”, houve redução significativa quando comparada sua presença nos momentos pré-EETP e após 4 semanas da retirada da EETP. Para os quatro sintomas avaliados, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas quando comparadas a sua presença nos momentos 4 semanas pós-EETP com 8 semanas pós EETP e 4 semanas pós-EETP com 4 semanas após a retirada da intervenção.

Tabela 6. Comparações entre os sintomas associados à constipação intestinal, avaliados em diferentes momentos do estudo.

	Pré-EETP x 4 semanas com EETP (n = 30)	p	4 semanas com EETP x 8 semanas com EETP (n = 10)	p	Pré-EETP x 4 semanas sem EETP (n = 30)	p	4 semanas com EETP x 4 semanas sem EETP (n = 30)	p
Esforço para evacuar *	63,3% x 26,6%	0,001	30% x 10%	0,500	63,3% x 10%	<0,001	26,6% x 10%	0,062
Dor para evacuar *	66,7% x 10%	<0,001	10% x 0%	1,000	66,7% x 3,3%	<0,001	10% x 3,3%	0,625
Perdas Fecais *	40% x 23,3%	0,125	40% x 30%	1,000	40% x 6,7%	0,006	23,3% x 6,7%	0,125
Dor abdominal *	53,3% x 10%	0,001	10% x 10%	1,000	53,3% x 10%	0,001	20% x 10%	0,375

n = número de pacientes incluídos na análise

* dados expressos em %, p valor referente ao teste de McNemar;

4.2.3. ANÁLISE DOS EFEITOS DA EETP SOBRE A QUALIDADE DE VIDA

Não foram identificadas respostas perdidas para nenhum dos itens dos questionários dos questionários PEDsQL4.0 e AQLCAFI, demonstrando boa qualidade dos dados obtidos. A Tabela 7 apresenta os valores obtidos pela aplicação destes dois instrumentos, nos momentos do estudo, incluindo os escores totais e de cada um de seus respectivos domínios. Em todas as dimensões avaliadas dos dois questionários, houve melhora significativa dos indicadores quando comparados os momentos pré-EETP e 4 semanas após a retirada da intervenção. Com exceção da dimensão depressão do questionário AQLCAFI, estas diferenças significativas já puderam ser identificadas nas comparações entre os momentos pré-EETP e 4 semanas pós-EETP. Para os valores totais do PedsQL 4.0 e para a dimensão comportamento do AQLCAFI houve melhora significativa com a ampliação da intervenção por mais 4 semanas. A melhora significativa dos indicadores da maioria das dimensões avaliadas também foi identificada quando comparados os momentos 4 semanas pós-EETP e 4 semanas após a retirada da intervenção.

Tabela 7. Comparação entre os valores dos indicadores de qualidade de vida, avaliados em diferentes momentos do estudo.

	Pré-EETP x 4 semanas com EETP (n = 30)	p	4 semanas com EETP x 8 semanas com EETP (n = 10)	p	Pré-EETP x 4 semanas sem EETP (n = 30)	p	4 semanas com EETP x 4 semanas sem EETP (n = 30)	p
PedsQL 4.0 Físico	84,9 (81,2/87,5) x 88,8 (82/94,6)	0,003 *	88,42 ± 6,57 x 86,05 ± 5,66	0,093 [#]	84,9 (81,2/87,5) x 93,9 (87/97,2)	<0,001*	88,8 (88,0/94,6) x 93,9(87/97,2)	0,101*
PedsQL 4.0 Psicosocial	80,7 ± 8,15 x 86,3 ± 8,1	<0,001 [#]	92,1±5,3 x 92,0 ± 5,2	0,343 [#]	80,7 ± 8,1 x 86,2 ± 9,2	0,004 [#]	86,3 ±8,1 x 86,2 ± 9,2	0,922 [#]
PedsQL 4.0 Total	77,7 ± 6,1 x 84,5 ± 6,6	<0,001 [#]	86,4 ± 6,5 x 89,5 ± 5,0	0,006 [#]	77,7 ± 6,1 x 87,8 ± 7,0	<0,001 [#]	84,5 ± 6,6 x 87,8 ± 7,0	<0,001 [#]
AQLCAFI Estilo de vida	3,7 (3,5/4,0) x 4,0 (3,7/4,0)	0,002*	3,6 ± 0,3 x 3,6 ± 0,3	0,450 [#]	3,7 (3,5 / 4,0) x 4,0 (3,7 / 4,0)	0,002*	4,0 (3,7 / 4,0) x 4,0 (3,7 / 4,0)	0,672*
AQLCAFI Comportamento	3,5 (3,2/3,5) x 3,7 (3,5/4,0)	<0,001*	3,6 (3,5/3,7) x 3,7 (3,6/3,9)	0,043*	3,5 (3,2/3,5) x 4,0 (3,7/4,0)	<0,001*	3,7 (3,5 / 4,0) x 4,0 (3,7 / 4,0)	0,003*
AQLCAFI Depressão	3,1 ±0,53 x 3,2 ± 0,4	0,332 [#]	3,5 ± 0,4 x 3,5 ± 0,5	0,168 [#]	3,0 (2,7 /3,5) x 3,5 (3,0 /3,7)	0,037*	3,05 (2,9/3,5) x 3,5 (3,0/3,7)	0,019*
AQLCAFI Constrangimento	2,5 (2,2/2,7) x 3,0 (3,0/3,3)	<0,001*	2,6 (2,5/3,0) x 2,8 (2,6 / 2,9)	0,916*	2,5 (2,5 / 2,7) x 3,4 (2,9 / 4,0)	<0,001*	3,0 (3,0/3,3) x 3,4 (2,9 / 4,0)	0,010*
AQLCAFI final	12,6 ± 1,2 x 13,8 ± 1,2	<0,001 [#]	13,6 ± 1,6 x 13,7 ± 0,5	0,905 [#]	12,6 ± 1,2 x 14,3 ± 0,9	<0,001 [#]	13,9 ± 1,2 x 14,3 ± 0,9	0,030 [#]

n = número de pacientes incluídos na análise

* valores expressos em mediana (1º quartil/ 3º quartil), p valor referente ao teste como de Wilcoxon; [#] valores expressos em média ± desvio-padrão, p valor referente ao Teste T pareado;

4.2.4. ANÁLISE DA APLICABILIDADE DA EETP

Todos os pacientes que iniciaram a intervenção proposta concluíram todas as etapas do estudo. Durante o estudo, em todos os momentos de observação, não foi relatado e nem identificado nenhum efeito adverso da intervenção. A Tabela 8 apresenta os resultados obtidos pela aplicação do questionário direcionado à avaliação da aplicabilidade da EETP. A grande maior parte dos responsáveis caracterizou o procedimento como uma experiência positiva, de fácil realização, sem nenhuma dificuldade e que não causava dor ou desconforto às crianças. A principal dificuldade apontada por alguns dos responsáveis esteve relacionada ao tempo para realizar a EETP no dia-a-dia.

Tabela 8. Distribuição dos resultados obtidos pela aplicação do questionário para avaliação da aplicabilidade da EETP.

Avaliação da aplicabilidade	n	%	IC (95%)
Avaliação da experiência			
Ótima	10	33,3	19,2 – 51,2
Boa	15	50,0	33,1 – 66,8
Regular	5	16,7	7,3 – 33,6
Ruim	0	-	-
Péssima	0	-	-
Avalia o procedimento como difícil?			
Sim	8	26,7	14,2 – 44,4
Não	22	73,3	55,5 – 85,8
Maior dificuldade apontada			
Colocação dos eletrodos	0	-	-
Ligar e regular o aparelho	0	-	-
Aceitação do procedimento pela criança	1	3,33	0,6 – 16,7
Arrumar tempo para realiza-lo	8	26,7	14,2 – 44,5
Duração da sessão	0	-	-
Nenhuma	21	70,0	52,1 – 83,3
Houve dor durante o procedimento?			
Sim	0	0	0 – 11,4
Não	30	100	88,6 – 100,0

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

5. DISCUSSÃO

Em nosso estudo, a maioria das crianças e adolescentes tinham por volta de 10 anos, filhos de pais na quarta década de vida, com baixa escolaridade. Estudos demonstram que, no Brasil, a prevalência da constipação intestinal em idade escolar e em comunidade de baixa renda atendidos em unidades básicas de saúde atinge índices elevados, em torno de 17,5% a 38,4%^{6,7}.

A CF pode ser classificada, de acordo com seu tempo de evolução, em aguda ou crônica. É de extrema importância o reconhecimento precoce de um quadro agudo e a instituição imediata do tratamento, impedindo a evolução crônica dos sintomas, que habitualmente apresentam piores respostas aos tratamentos¹³. Em nossa série, todos os pacientes faziam acompanhamento em ambulatórios especializados, em um complexo hospitalar de nível terciário, apresentando sintomas de constipação intestinal crônicos, com resposta insatisfatória ao tratamento convencional composto por educação, desimpactação e medicações laxativas. No início do estudo, todos os pacientes faziam o uso regular de ao menos um tipo de medicação laxativa para a constipação. Apesar do tratamento, mantinham-se bastante sintomáticos, a maioria apresentando evacuações infrequentes, com esforço evacuatório, dor anal para evacuar, retenção fecal e eliminação de fezes volumosas, com consistência endurecida. Desta forma, todos os pacientes contemplavam os critérios de Roma IV^{10,11} para o diagnóstico de CF e ainda foram caracterizados como portadores de constipação intestinal intratável, pois mantinham sintomas há mais de 3 meses, mesmo após a instituição do tratamento padronizado³².

Além do tratamento padrão por métodos laxativos, reeducação alimentar e de hábitos comportamentais, outros métodos adjuvantes vêm sendo utilizados para os casos de constipação de difícil tratamento, dentre elas destaca-se a neuromodulação³⁴. São várias as estratégias para neuromodulação do trato gastrointestinal, incluindo técnicas minimamente invasivas, como a estimulação elétrica transcutânea parassacral, a estimulação elétrica transcutânea do nervo tibial posterior e a estimulação transcutânea abdominal interferencial e técnicas invasivas, como as de implantação de dispositivos para estimulação sacral³⁴. É incerto como a neuromodulação atua nas funções viscerais, porém, há evidências de que ocorra ação supraespinhal, na região sacral, que inicia-se por estímulos das fibras sensoriais e não motoras, aumentando a percepção ao enchimento vesical e

retal. O giro cingulado, o córtex sensoriomotor e o mesencéfalo atuam nessa sensação progressiva de plenitude, a qual, por sua vez, modularia os impulsos eferentes e reflexos miccionais e defecatórios. Há, também, a hipótese de que possa ocorrer neuroplasticidade nas estruturas nervosas, modulando esta ação^{51,52,53}.

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. Estudos randomizados, controlados e duplos cego, têm indicado potencial benefício da eletroestimulação como método adjuvante para o tratamento da constipação. Em um desses estudos, foi avaliado o efeito agudo da TENS sacral sobre a motilidade retal em 20 crianças com bexiga hiperativa. Após o uso da eletroestimulação no período da manhã até a noite, com acompanhamento de urodinâmica e manometria, foi verificado o aumento agudo das contrações intestinais⁵⁴. Outro estudo demonstrou que houve efeito da eletroestimulação por corrente interferencial, em 12 sessões de 20 minutos, sobre o tempo de trânsito colônico cintilográfico⁵⁵. Entretanto, nenhum estudo publicado até o momento investigou os resultados clínicos obtidos com a eletroestimulação transcutânea sacral em crianças com constipação funcional.

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

A função intestinal foi avaliada pela frequência evacuatória semanal, pela consistência das fezes pela mBSFS-C^{41, 42, 43} e pelos valores do BF-S⁴⁴. A consistência das fezes possui maior relação com o

tempo de trânsito intestinal do que a frequência evacuatória⁵⁴ e pode ser determinada de maneira simples e objetiva através da aplicação de escalas gráficas, como a mBSFS-C (Anexo 2). Esta escala foi adaptada para ser aplicada diretamente ao público da faixa etária pediátrica, como realizado em nosso estudo. A maior parte dos pacientes apresentava, na avaliação pré-intervenção, fezes do tipo 2, consideradas volumosas e ressecadas, e passou a apresentar, nos períodos após a intervenção, fezes do tipo 3, de consistência macia e suave. O BF-S é um questionário, elaborado por para avaliação dos resultados funcionais intestinais de condições anorretais benignas. Esse instrumento, composto por 7 itens (Anexo 3), examina questões relacionadas a urgência, sensibilidade anorretal, frequência evacuatória, perdas fecais e impacto social relacionado às evacuações. O valor máximo deste escore é de 20 pontos. Indivíduos considerados saudáveis possuem escore médio de $19,1 \pm 1,3$ pontos⁴⁴. A maior parte dos pacientes passou de valores próximos à 15, no período pré-intervenção, para valores próximos a 18 e 19 nos períodos após a intervenção, comprovando a melhora na função intestinal.

Houve melhora significativa para os sintomas “esforço evacuatório”, “dor para evacuar” e “dor abdominal” identificados nas comparações entre os momentos pré-EETP e após 4 semanas de EETP e entre os momentos pré-EETP e após as 4 semanas sem a intervenção, indicando novamente o potencial para manutenção dos benefícios da EETP, mesmo após a retirada da intervenção. Esta melhora não é evidenciada nas análises comparativas entre os momentos após 4 e 8 semanas de EETP e entre os momentos após 4 semanas de EETP e após 4 semanas sem intervenção, reforçando a hipótese de que o efeito da EETP não é cumulativo. A melhora significativa do sintoma “perdas fecais” só foi identificada quando se comparou os momentos pré-intervenção e após 4 semanas da retirada da intervenção, indicando que a melhora deste sintoma possa ocorrer mais tardiamente, após a melhora de outros sintomas relacionados à constipação e também da função intestinal.

A melhora significativa dos indicadores de função intestinal e dos sintomas associados a evacuação resultou na diminuição de doses ou retirada das medicações laxativas, que ocorreu em 19 (63,3%) dos 30 pacientes. Na maioria das vezes esta modificação de tratamento ocorreu após o término do período de intervenção. O uso de medicações laxativas, de forma crônica, apesar de seguro, está associado a potenciais de efeitos adversos, tais como dependência, diarreia, dor abdominal, flatulência,

distúrbios eletrolíticos. Além disso, muitas das medicações utilizadas são caras e podem impactar a renda familiar ou o sistema de saúde pública. Por outro lado, não há na literatura estudos que destaquem os efeitos adversos da eletroestimulação transcutânea. Nossos resultados sugerem, ainda, que o benefício clínico desta terapia como adjuvante ao tratamento de constipação na criança aconteça após um curto período de intervenção, o que certamente reduz o custo desta terapia.

A avaliação da qualidade de vida é assunto cada vez mais discutido na literatura, com aplicabilidade em diferentes situações da prática clínica e em estudos científicos. Ela permite mensurar as percepções de saúde, bem como o impacto das doenças, nos aspectos físico, psicológico e social. Esta avaliação é habitualmente realizada por meio de questionários. O PedsQL 4.0 é um instrumento para avaliação genérica da qualidade de vida, que avalia vários domínios, podendo ser utilizado em crianças e adolescentes saudáveis ou com diferentes doenças, crônicas ou agudas. Trata-se de um instrumento prático e breve, que pode ser respondido tanto pelas crianças, quanto pelos responsáveis⁴⁴. Em nosso estudo, optamos por aplicá-lo aos responsáveis, uma vez que as crianças já iriam preencher outros questionários durante as entrevistas semiestruturadas. O Questionário AQLCAFI é um questionário recentemente criado para avaliação específica da qualidade de vida relacionada à continência fecal, em pacientes com anomalias anorretais e doença de Hirschsprung^{46,47}. Este questionário foi validado para ser utilizadas em crianças brasileiras, com idade entre 7 e 19 anos. Como os sintomas associados à constipação funcional são semelhantes aos apresentados por este grupo de pacientes, inclusive com a frequente possibilidade de perdas fecais por transbordamento, nós optamos por utilizar este instrumento na avaliação da qualidade de vida associada a este tipo de quadro clínico.

Um longo período de duração de sintomas e a baixa resposta às estratégias terapêuticas convencionais resultam em impacto significativo na qualidade de vida da criança⁹. Nossos resultados demonstraram que efeitos clínicos positivos da EETP foram acompanhados de melhora significativa na qualidade de vida global, avaliada pelo Questionário PedsQL 4.0, tanto na avaliação total, como na estratificação pelas dimensões física e psicossocial. Isto ocorreu nos mesmos momentos de comparação em que foram identificadas melhoras significativas dos indicadores de função intestinal e de sintomas, ou seja, nas comparações entre os momentos pré-EETP e após 4 semanas de EETP e entre o momento

pré-EETP e o último momento do estudo, 4 semanas após a retirada, demonstrando que os efeitos da intervenção sobre a qualidade de vida podem se manter, mesmo após a retirada da intervenção. Estes resultados se reproduziram também na avaliação pelo instrumento AQLCAFI, em todos os domínios deste instrumento, demonstrando efeito positivo da EETP sobre a da qualidade de vida especificamente relacionada ao hábito intestinal. Destaca-se, também, que tanto para o escore total PedsQL 4.0, quanto para a maioria dos domínios e para o escore total do AQLCAFI houve melhora significativa na comparação entre os momentos após 4 semanas de EETP e após 4 semanas da retirada da intervenção. Este achado pode indicar que os efeitos sobre a qualidade de vida podem sofrer impacto cumulativo, mais tardio, subsequente à melhora de sintomas associados à constipação e dos indicadores de função intestinal.

A EETP mostrou-se uma terapia facilmente aplicável, para uso diário em regime domiciliar, após treinamento adequado dos cuidadores, que aprenderam, sem maiores dificuldades, a colocar os eletrodos e a ligar o aparelho para as sessões de eletroestimulação. Isto se refletiu na elevada taxa de adesão dos pacientes ao estudo, sem nenhum abandono durante o período de intervenção. A principal dificuldade apontada pelos responsáveis para a realização do procedimento não estava relacionada à técnica para realização da EETP, nem à aceitação do procedimento pela criança, mas sim à disponibilidade de tempo para realizar as sessões diárias. A grande maioria dos responsáveis caracterizou a experiência como boa ou ótima e não ocorreram efeitos adversos relacionados à EETP, durante todas as etapas do estudo.

Algumas limitações deste estudo devem ser destacadas. Nosso estudo não foi randomizado e também não tivemos um grupo controle. Estas limitações metodológicas justificam-se pelas dificuldades para implantação de um grupo controle-simulado em crianças que realizariam um procedimento diário domiciliar, supervisionado pelo seu cuidador. Um desenho metodológico distinto, com sessões diárias, randomizadas em grupos intervenção e controle-simulado, supervisionadas por um membro do grupo de pesquisa, exigiriam deslocamentos diários do paciente até o hospital, esbarrando em limitações financeiras e até mesmo éticas. Por outro lado, em nosso estudo, cada paciente pode ser considerado como um “controle” de si mesmo, uma vez que estes foram avaliados em diferentes

momentos, caracterizando uma amostra pareada. Outra limitação está relacionada ao cenário clínico vivenciado pelos pacientes durante o estudo, que não foi extritamente controlado. Os pacientes mantiveram o tratamento que já vinham realizando com a equipe médica assistente, incluindo orientações educativas e o uso de laxantes. Para minimizar este potencial viés, nós monitoramos todas as alterações propostas pela equipe médica e excluíamos os pacientes que eventualmente tiveram aumento na dose ou introdução de novas medicações laxativas, a partir do momento em que houve a alteração do plano terapêutico.

Por outro lado, podemos destacar algumas fortalezas deste estudo. Trata-se da maior série da literatura que avaliou de forma primária os efeitos da estimulação transcutânea parassacral em crianças com constipação. Nosso estudo foi o primeiro a incluir pacientes com constipação funcional grave, consideradas como intratável, bastante sintomáticas, com pouca resposta ao tratamento padrão e que apresentavam sintomas há anos. A constipação foi avaliada por questionários clínicos e escalas de avaliação, portanto, de forma objetiva. Além disso, esta foi a primeira investigação científica que avaliou a aplicabilidade desta modalidade de tratamento neste cenário clínico.

6. CONCLUSÃO

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

7. REFERÊNCIAS

1. Sanchez MI, Bercik P. Epidemiology and burden of chronic constipation. *Can J Gastroenterol*. 2011; 25 Suppl B:11B-15B.
2. Andrews CN, Storr M. The pathophysiology of chronic constipation. *Can J Gastroenterol*. 2011; 25 Suppl B:16B-21B
3. NASPGHAN. Constipation Guideline Committee of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Evaluation and treatment of constipation in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 43(3):e1-13.
4. Rajindrajith S, Devanarayana NM. Constipation in children: novel insight into epidemiology, pathophysiology and management. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011; 17(1):35-47.
5. Koppen, I. J. N. Et al. Prevalence of functional defecation disorders in children: a systematic review and meta- analysis. *J. Pediatr*. 198, 121–130 (2018).
6. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR 3rd. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology*. 2013; 144(1):218-38
7. Vriesman MH, Koppen IJN, Camilleri M, Di Lorenzo C, Benninga MA. Management of functional constipation in children and adults. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan;17(1):21-39. doi: 10.1038/s41575-019-0222-y. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31690829.
8. Knowles CH, De Giorgio R, Kapur RP, Bruder E, Farrugia G, Geboes K, Lindberg G, Martin JE, Meier-Ruge WA, Milla PJ, Smith VV, Vandervinden JM, Veress B, Wedel T. The London Classification of gastrointestinal neuromuscular pathology: report on behalf of the Gastro 2009 International Working Group. *Gut*. 2010; 59(7):882-7.
9. Tabbers MM, Di Lorenzo C, Berger MY, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(2):258–274

10. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Tamini J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2006; 130(5):1519-26.
11. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006; 130:1527-1537.
12. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016 Feb 18:S0016-5085(16)00222-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031. Epub ahead of print. PMID: 2714462.
13. Morais MB, Maffei HV. Constipação intestinal [Constipation]. *J Pediatr (Rio J)*. 2000 Jul;76 Suppl 1:S147-56. Portuguese. doi: 10.2223/jped.148. PMID: 14676918
14. Loening-Baucke V. Constipation and fecal incontinence. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editors. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Diseases*. 4th ed. Philadelphia. Elsevier; 2011; p.127-135.
15. Bardisa-Ezcurra L, Ullman R, Gordon J. Guideline Development Group. Diagnosis and management of idiopathic childhood constipation: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010; 340: c2585.
16. Bongers MEJ, van Wijk MP, Reitsma JB, Benninga MA. Long-term prognosis for childhood constipation: clinical outcomes in adulthood. *Pediatrics* 2010;126(1): e156-62
17. Pijpers, M. A. M., Bongers, M. E. J., Benninga, M. A. & Berger, M. Y. Functional constipation in children: a systematic review on prognosis and predictive factors. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 50, 256–268 (2010).
18. Lin Z, Sarosiek I, McCallum RW. Gastrointestinal electrical stimulation for treatment of gastrointestinal disorders: gastroparesis, obesity, fecal incontinence, and constipation. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007 Sep;36(3):713-34, X-XI.
19. Lecompte JF, Hery G, Guys JM, Louis-Borrione C. Evaluation of transcutaneous electrical posterior tibial nerve stimulation for the treatment of fecal and urinary leaks in children: preliminary results. *J Pediatr Surg*. 2015 Apr; 50(4):630-3.
20. Lu PL, Di Lorenzo C. Neurostimulation of the gastrointestinal tract in children: is it time to shock the gut? *Curr Opin Pediatr*. 2016 Oct;28(5):631-7.

21. Queralto M, Portier G, Cabarrot PH, Bonnaud G, Chotard JP, Nadrigny M, Lazorthes F. Preliminary results of peripheral transcutaneous neuromodulation in the treatment of idiopathic fecal incontinence. *Int J Colorectal Dis.* 2006 Oct;21(7):670-2
22. De Wall LL, Heesakkers JP. Effectiveness of percutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of overactive bladder syndrome. *Send to Res Rep Urol.* 2017 Aug 14;9:145-157
23. Iacona R, Ramage L, Malakounides G. Current state of neuromodulation for constipation and fecal incontinence in children: a systematic review. *Eur J Pediatr Surg.* 2019
24. Moeller Joensson I, Hagstroem S, Siggaard C, Bower W, Djurhuus JC, Krogh K. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Increases Rectal Activity in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(1):80-84.
25. 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. *Diseases of the colon and rectum*, 59(2), 132–139.
26. Ng RT, Lee WS, Ang HL, Teo KM, Yik YI, Lai NM. Transcutaneous electrical stimulation (TES) for treatment of constipation in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jul 5;7(7):CD010873
27. Vriesman MH, Wang L, Park C, et al. Comparison of antegrade continence enema treatment and sacral nerve stimulation for children with severe functional constipation and fecal incontinence. *Neurogastroenterol Motil.* 2020; 32(8):e13809
28. Hagstroem S, Mahler B, Madsen B, Djurhuus JC, Rittig S. Transcutaneous electrical nerve stimulation for refractory daytime urinary urge incontinence. *J Urol.* 2009;182(4 Suppl):2072-2078
29. Quintiliano F, Veiga ML, Moraes M, Cunha C, de Oliveira LF, Lordelo P, Bastos Netto JM, Barroso Júnior U. Transcutaneous parasacral electrical stimulation vs oxybutynin for the treatment of overactive bladder in children: a randomized clinical trial. *J Urol.* 2015 May;193(5 Suppl):1749-53.
30. Quintiliano F, Veiga ML, Moraes M, Cunha C, de Oliveira LF, Lordelo P, Bastos Netto JM, Barroso Júnior U. Transcutaneous parasacral electrical stimulation vs oxybutynin for the

treatment of overactive bladder in children: a randomized clinical trial. *J Urol*. 2015 May;193(5 Suppl):1749-53.

31. Thaha MA, Abukar AA, Thin NN, Ramsanahie A, Knowles CH. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(8):CD004464.

32. Thomas GP, Norton C, Nicholls RJ, Vaizey CJ. A pilot study of transcutaneous sacral nerve stimulation for faecal incontinence. *Colorectal Dis*. 2013;15(11):1406-1409.

33. Leung E, Francombe J. Preliminary results of sacral transcutaneous electrical nerve stimulation for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(3):348-35

34. Kim JS, Yi SJ. Effects of Low-frequency Current Sacral Dermatome Stimulation on Idiopathic Slow Transit Constipation. *J Phys Ther Sci*. 2014;26(6):831-832. doi:10.1589/jpts.26.831.

35. Veiga ML, Lordêlo P, Farias T, Barroso U Jr. Evaluation of constipation after parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation in children with lower urinary tract dysfunction--a pilot study. *J Pediatr Urol*. 2013;9(5):622-626

36. Veiga ML, Costa EV, Portella I, Nacif A, Martinelli Braga AA, Barroso U Jr. Parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation for overactive bladder in constipated children: The role of constipation. *J Pediatr Urol*. 2016;12(6):396.e1-396.e6.

37. Martins-Moura ECS, Marques GMN, Peterlini FL, Netto AAS and Martins JL. Preliminary Assessment of Sacral Transcutaneous Electro Stimulation in Pediatric Patients Undergoing Colorectal Surgery. *SM J Pediatr Surg*. 2016; 2(4): 1023.

38. Sluka KA, Walsh D. Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. *Journal of Pain* 2003;4(3):109–21.

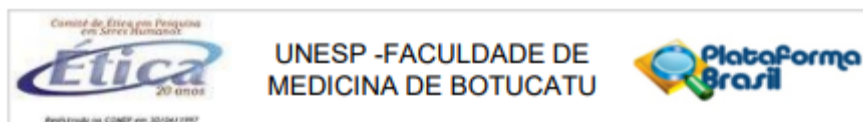
39. Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, Hróbjartsson A, Mann H, Dickersin K, Berlin J, Doré C, Parulekar W, Summerskill W, Groves T, Schulz K, Sox H, Rockhold FW, Rennie D, Moher D. SPIRIT 2013 Statement: Defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med*. 2013;158(3):200-207

40. Coelho GM, Machado NC, Carvalho, MA, Rego, RMP, Vieira SR, Ortolan EVP, Lourenção PLTA. A protocol for an interventional study on the impact of transcutaneous parasacral nerve stimulation in children with functional constipation, *Medicine*: December 18, 2020 - Volume 99 - Issue 51 - p e23745 doi: 10.1097
41. Chumpitazi BP, Lane MM, Czyzewski DI, Weidler EM, Swank PR, Shulman RJ. Creation and initial evaluation of a stool form scale for children. *J Pediatr*. 2010;157: 594-597
42. Lane MM, Czyzewski DI, Chumpitazi BP, Shulman RJ. Reliability and validity of a modified Bristol Stool Form Scale for children. *J Pediatr*. 2011;159:437-441
43. Jozala DR, Oliveira ISF, Ortolan EVP, et al. Brazilian Portuguese translation, cross-cultural adaptation and reproducibility assessment of the modified Bristol Stool Form Scale for children. *J Pediatr (Rio J)*. 2019 May - Jun;95(3):321-327.
44. Jarvi K, Laitakari EM, Koivusalo A, Rintala RJ, Pakarinen MP. Bowel function and gastrointestinal quality of life among adults operated for Hirschsprung disease during childhood: a population-based study. *Ann Surg*. 2010; 252(6):977-981
45. Klatchoian, DA. Confiabilidade da versão brasileira do questionário genérico de qualidade de vida Pediatric Quality of Life Inventory versão 4.0 (PedsQL 4.0). 2007. 76 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, 2007
46. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, et al. The PedsQL4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability and validity. *Ambul Pediatr* 2003;3:329–341
47. Tannuri AC, Ferreira MA, Mathias AL, Tannuri U. Long-term results of the Duhamel technique are superior to those of the transanal pullthrough: A study of fecal continence and quality of life. *J Pediatr Surg*. 2017 Mar; 52(3):449-453
48. Mathias AL, Tannuri AC, Ferreira MA, Santos MM, Tannuri U. Validation of questionnaires to assess quality of life related to fecal incontinence in children with anorectal malformations and Hirschsprung's disease. *Rev Paul Pediatr*. 2016 Jan-Mar;34(1):99-105.

49. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2016 Feb 15. pii: S0016-5085(16)00182-7.
50. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Taminiau J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2006 Apr;130(5):1519-26. ICE 2010. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Constipation in Children and Young People: Diagnosis and Management of Idiopathic Childhood Constipation in Primary and Secondary Care. NICE Clinical Guideline 99. May 2010. Available at: <http://guidance.nice.org.uk/cg99>.
51. Van Wunnik BP, Baeten CG, Southwell BR. Neuromodulation for constipation: sacral and transcutaneous stimulation; *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2011; 25:181-191)
52. Kenefick NJ, Emmanuel A, Nicholls RJ, Kamm MA. Effect of sacral nerve stimulation on autonomic nerve function. *Br J Surg* 2003; 90:1256–60
53. Michelsen HB, 2006 Buntzen S, Krogh K, Laurberg S. Rectal volume tolerability and anal pressures in patients with fecal incontinence treated with sacral nerve stimulation. *Dis Colon Rectum* 2006; 49:1039-4.
54. Moeller Joensson I, Hagstroem S, Siggaard C, Bower W, Djurhuus JC, Krogh K. Transcutaneous electrical nerve stimulation increases rectal activity in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 61: 80-4.
55. Clarke MCC, Chase JW, Gibbs S, Robertson VJ, Catto-Smith A, Hutson JM, et al. Decreased colonic transit time after transcutaneous interferential electrical stimulation in children with slow transit constipation. *JPed Surg* 2009;44: 408-12.

8. ANEXOS E APÊNDICES

Anexo 1



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do impacto inicial da estimulação elétrica transcutânea parassacral em crianças com constipação intestinal: um protocolo para um estudo de intervenção.

Pesquisador: Giovanna Coelho

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 13760619.4.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Cirurgia e Ortopedia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.448.752

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo clínico de intervenção, longitudinal, de coorte, prospectivo, não controlado, cuja coleta de dados ocorrerá no período de 12 meses.

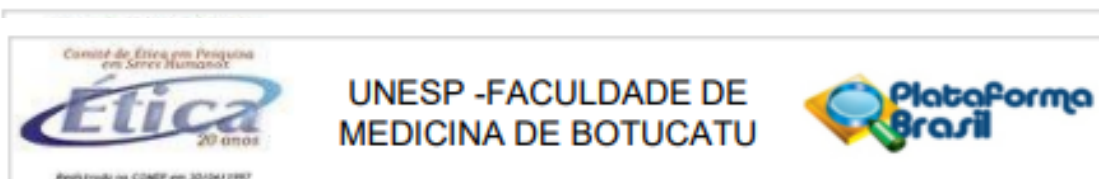
A literatura relata que a Estimulação Elétrica Transcutânea Parassacral (EETP) é uma terapia capaz de modular as funções urinárias e evacuatórias, por meio da estimulação dos nervos sacrais. É uma técnica minimamente invasiva, bem tolerada e acessível que vem sendo cada vez mais utilizada no tratamento de disfunções urinárias na infância embora ainda não há nenhum estudo publicado que tenha investigado seu uso em crianças para o tratamento da constipação intestinal.

Este estudo é prospectivo, longitudinal e intervencionista, desenvolvido para avaliar a aplicabilidade e os desfechos clínicos da EETP em crianças com constipação intestinal funcional. As crianças serão submetidas a sessões diárias da EETP por 4 semanas. As crianças também participarão de entrevistas sendo uma semana antes do início da intervenção; imediatamente após as 4 semanas de intervenção; e 4 semanas após o final do período de intervenção. Nas entrevistas serão coletados dados sobre hábitos intestinais e a qualidade de vida.

Objetivo da Pesquisa:

Propor a eficácia da aplicabilidade da EETP apenas no tratamento isolado da constipação.

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
Bairro: Rubião Junior **CEP:** 18.618-970
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 **E-mail:** cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 3.448.752

Atenciosamente,

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

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1317279.pdf	12/06/2019 19:25:47		Acelto
Outros	CARTA_RESPOSTA.pdf	12/06/2019 19:05:38	Giovanna Coelho	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ANUENCIA_EAP.pdf	12/06/2019 19:03:22	Giovanna Coelho	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEII.pdf	12/06/2019 19:01:56	Giovanna Coelho	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEI.pdf	12/06/2019 19:01:26	Giovanna Coelho	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	proj_doutorado.pdf	25/04/2019 23:57:33	Giovanna Coelho	Acelto
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	25/04/2019 23:48:33	Giovanna Coelho	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaHcfmb_2019.pdf	25/04/2019 23:29:45	Giovanna Coelho	Acelto

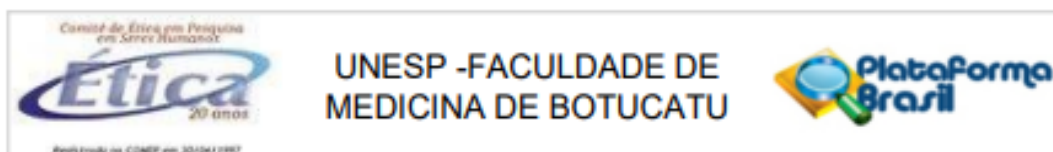
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1609 E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 3.448.752

BOTUCATU, 10 de Julho de 2019

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignoli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Anexo 2

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

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

Anexo 3

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

Anexo 3

Bowel Function Score *

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

Anexo 4

PedsQL™

Questionário pediátrico sobre qualidade de vida

Versão 4.0 – Portuguese (Brazil)

RELATO DA CRIANÇA (5 a 7 anos)

Instruções para o entrevistador:

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

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

Se isso nunca é difícil, aponte a carinha sorridente.

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

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

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

	Nunca	Algumas vezes	Quase sempre
Para você é difícil estalar os dedos?	😊	😐	😡

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

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

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

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

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

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

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

PedsQL 3

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

PedsQLTM

Questionário pediátrico sobre qualidade de vida

Versão 4.0 – Português (Brasil)

RELATO DA CRIANÇA (8 a 12 anos)

INSTRUÇÕES

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

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

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

Não existem respostas certas ou erradas.

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

PedsQL 2

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

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

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

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

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

PedsQLTM

Questionário pediátrico sobre qualidade de vida

Versão 4.0 – Português (Brasil)

RELATO DO/A ADOLESCENTE (13 a 18 anos)

INSTRUÇÕES

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

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

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

Não existem respostas certas ou erradas.

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

PedsQL 2

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

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

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

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

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

Anexo 5

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

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

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

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

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

B. Comentários ou sugestões sobre o questionário.

Apendice 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

CONVIDO, você, _____ para participar do projeto de pesquisa intitulado **"Avaliação do impacto inicial da eletroestimulação transcutânea parassacral em crianças com constipação intestinal: um protocolo para um estudo de intervenção."**, que será executado pela fisioterapeuta e aluna de doutorado Giovanna Maria Coelho com orientação do profissional médico e Professor (a) Dr. Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção, da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

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

Se você deseja participar do estudo, será preciso que você aplique em casa a eletroestimulação por 30 minutos, todos os dias, em um período de 4 semanas. Durante a estimulação você não sentirá dor alguma, mas pode ser que apresente uma sensação parecida como se tivessem várias "formiguinhas" passando de um lado para o outro para pelas suas costas. Antes do procedimento, você terá um treinamento e só fará a eletroestimulação em casa quando se sentir seguro o suficiente.

Será preciso, também, que uma semana antes de toda avaliação marcada, você preencha um diário que vamos te fornecer, relacionado ao seu hábito intestinal. São informações sobre frequência em que foi no banheiro, forma e consistência do coco e episódios de perdas fecais. Eu entrarei em contato por telefone para recordá-lo (a) sobre o preenchimento e você poderá entrar em contato com a equipe de pesquisa caso tenha alguma dúvida ou para relatar algum evento adverso.

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

Fique ciente que a sua participação no estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá se retirar a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do tratamento.

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

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

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

Botucatu, ____/____/____

Pesquisador

Participante da Pesquisa

Giovanna Maria Coelho

Endereço: Departamento de Cirurgia e Ortopedia – Anexo Verde – 3º andar. Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n. Bairro: UNESP - Campus de Botucatu. CEP: 18618-687 - Botucatu, SP Telefone: (14) 3880-1703 Email: giovannamcoelho@hotmail.com

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

Endereço: Departamento de Cirurgia e Ortopedia – Anexo Verde – 3º andar. Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n. Bairro: UNESP - Campus de Botucatu. CEP: 18618-687 - Botucatu, SP Telefone: (14) 3880-1703 Email: lourencao@fmb.unesp.br

Apêndice 2

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE)

CONVIDO, o (a) Senhor (a), _____ responsável pelo(a) menor _____ para participar do Projeto de Pesquisa intitulado **"Avaliação do impacto inicial da eletroestimulação transcutânea parassacral em crianças com constipação intestinal: um protocolo para um estudo de intervenção."**, que será executado pela fisioterapeuta e aluna de doutorado Giovanna Maria Coelho com orientação do profissional médico e Professor (a) Dr. Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção, da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Nós estamos investigando a utilização de uma nova terapia para crianças e adolescentes com constipação intestinal, como no caso do seu (ua) filho (a). Esta terapia acontece pela estimulação nervosa de um nervo na região lombar, que consegue estimular o intestino a funcionar melhor. Alguns estudos já demonstraram que esse tratamento pode ser eficaz, mas nós decidimos estudá-lo para conhecer melhor os seus possíveis resultados.

Se você deseja que seu (ua) filho (a) participe do estudo, será preciso que você junto a ele (a) aplique em casa a eletroestimulação por 30 minutos, todos os dias, em um período de 4 semanas. Durante a estimulação seu (ua) filho (a) não sentirá dor alguma, mas pode ser que sinta uma sensação parecida como se tivessem várias "formiguinhas" passando de um lado para o outro nas costas. Antes de realizar o procedimento em casa, você responsável, terá um treinamento e só irá iniciar a eletroestimulação quando se sentirem seguros para isso.

Será preciso, também, que uma semana antes de toda avaliação marcada, você preencha um diário que vamos te fornecer, relacionado ao seu hábito intestinal dele (a). São informações sobre o número de vezes que estará fazendo coco, a forma e a consistência do mesmo e episódios de perdas fecais. Eu entrarei em contato por telefone para recordá-lo (a) sobre o preenchimento e você poderá entrar em contato com a equipe de pesquisa caso tenha alguma dúvida ou para relatar algum evento adverso.

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

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

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

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

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

Botucatu, ____/____/____

Pesquisador

Participante da Pesquisa

Giovanna Maria Coelho

Endereço: Departamento de Cirurgia e Ortopedia – Anexo Verde – 3º andar. Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n. Bairro: UNESP - Campus de Botucatu. CEP: 18618-687 - Botucatu, SP Telefone: (14) 3880-1703 Email: giovannamcoelho@hotmail.com

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

Endereço: Departamento de Cirurgia e Ortopedia – Anexo Verde – 3º andar. Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n. Bairro: UNESP - Campus de Botucatu. CEP: 18618-687 - Botucatu, SP Telefone: (14) 3880-1703 Email: lourencao@fmb.unesp.br

Apendice 3

1. Quantas vezes, em média, você evacua por dia? _____ Quantas vezes por semana? _____
2. Você está perdendo fezes nas roupas íntimas sem perceber? ☐ Sim ☐ Não
Se sim, quantas vezes por dia? ____ Quantas vezes por semana? _____
3. Isto vem, de alguma maneira, atrapalhando sua qualidade de vida? ☐ Sim ☐ Não
4. Você está tendo que usar fraldas? ☐ Sim ☐ Não
5. Você está fazendo uso de alguma medicação para o hábito intestinal? ☐ Sim ☐ Não
Se sim, qual(is) e em qual(is) doses? _____
6. Há necessidade de alguma dieta especial? ☐ Sim ☐ Não Se sim, qual(is)? _____
7. Você vem tendo dores abdominais? ☐ Sim ☐ Não
Se sim, com que frequência? _____ Qual a intensidade da dor (0 a 5) ? _____
8. Você vem tendo que fazer muita força para evacuar? ☐ Sim ☐ Não
Se sim, quantas vezes na semana? _____
9. Você vem apresentando sangramentos durante ou após as evacuações? ☐ Sim ☐ Não
Se sim, com que frequência? _____
10. Você vem evacuando fezes muito grandes, que chegam a entupir o vaso sanitário? ☐ Sim ☐ Não
Se sim, com que frequência? _____
11. Você vem tendo problemas com assaduras ou dermatites na região perianal? ☐ Sim ☐ Não
12. Você está tendo que fazer lavagens intestinais? ☐ Sim ☐ Não
Se sim, com que frequência? _____
13. Você está fazendo uso de alguma medicação regularmente ? ☐ Sim ☐ Não
Se sim, quais e quais as doses? _____
14. Você tem algum outro problema de saúde que requer acompanhamento médico? ☐ Sim ☐ Não
Se sim, qual (is)? _____

Adapted from: Rego RMP, Machado NC, Carvalho MA, Graffunder JS, Ortolan EVP, Lourenção PLTA. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in children and adolescents with functional constipation: A protocol for an interventional study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov;98(45):e17755.

Apendice 4

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

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

☐ Péssima ☐ ruim ☐ regular ☐ Boa ☐ Ótima

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

3. Qual vem sendo a maior dificuldade? ☐ Eletrodos ☐ Regular o aparelho ☐ Conseguir ligar/conectar

☐ Aceitação da criança ☐ Outra ? Explique um pouco melhor esta dificuldade

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

Explique um pouco melhor esta dor _____

Avaliação local

Sensibilidade superficial: ☐ Hipoestesia ☐ Normoestesia ☐ Hiperestesia

Sensibilidade profunda: ☐ Hipoestesia ☐ Normoestesia ☐ Hiperestesia

Integridade da pele: ☐ Normal ☐ Alterada

Sinais inflamatórios: ☐ Presente ☐ Ausente

Adapted from: Rego RMP, Machado NC, Carvalho MA, Graffunder JS, Ortolan EVP, Lourenção PLTA. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in children and adolescents with functional constipation: A protocol for an interventional study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov;98(45):e17755.

Capítulo 2

Artigo

“A protocol for an interventional study on the impact of transcutaneous parasacral nerve stimulation in children with functional constipation.”

A protocol for an interventional study on the impact of transcutaneous parasacral nerve stimulation in children with functional constipation

Giovanna Maria Coelho, MSc ^a, Nilton Carlos Machado, MD, PhD ^b, Mary de Assis Carvalho, MD, PhD ^b, Rebeca Mayara Padilha Rego, MSc ^a, Stefani Rabelo Vieira, MS ^c, Erika Veruska Paiva Ortolan, MD, PhD ^d, Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção, MD, PhD ^d

^a Bachelor of Science, Postgraduate student in Surgery and Translational Medicine. Botucatu Medical School, São Paulo State University (UNESP), São Paulo, Brazil.

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

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

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

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

All authors read and approved the final manuscript.

Corresponding author: Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção, Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n. Department of Surgery and Orthopedics, Botucatu Medical School, São Paulo State University (UNESP), 13618-687, Botucatu, São Paulo, Brazil (e-mail: plourencao@gmail.com). Trial registration identifier: Brazilian Registry of Clinical Trials (Rebec) RBR-52f6h2, date 06/07/2020 (UTN number: U1111-1250-1769).

Abstract

Introduction: Transcutaneous parasacral nerve stimulation (TPNS) via electrodes placed over the sacrum can activate afferent neuronal networks noninvasively, leading to sacral reflexes that may improve colonic motility. Thus, TPNS can be considered a promising, noninvasive, and safe method for the treatment of constipation. However, there is no published study investigating its use in children with functional constipation. This is a single-center, prospective, longitudinal, and interventional study designed to assess the applicability and clinical outcomes of TPNS in functionally constipated children. **Patient concerns:** Parents or guardians of patients will be informed of the purpose of the study and will sign an informed consent form. The participants may leave the study at any time without any restrictions. **Diagnosis:** Twenty-eight children (7–18 years old) who were diagnosed with intestinal constipation (Rome IV criteria) will be included. **Interventions:** The patients will be submitted to daily sessions of TPNS for a period of 4 or 8 weeks and will be invited to participate in semistructured interviews at 3 or 4 moments: 1 week before the beginning of TPNS; immediately after the 4 and/or 8 weeks of TPNS; and 4 weeks after the end of the intervention period. In these appointments, the aspects related to bowel habits and quality of life will be assessed. **Outcomes:** This study will evaluate the increase in the number of bowel movements and stool consistency, the decrease in the number of episodes of retentive fecal incontinence, and the indirect improvement in the overall quality of life. **Conclusion:** we expect that this study protocol can show the efficacy of this promising method to assist the treatment of children with functional constipation.

Abbreviations: mBSFS-C = modified Bristol Stool Form Scale for Children, PEDsQL 4.0 = Pediatric Quality of Life Inventory TM version 4.0, REC = The Research Ethics Committee, SNS = sacral nervous stimulation, TENS = transcutaneous electrical nerve stimulation, TPNS = Transcutaneous parasacral nerve stimulation.

Keywords: child, constipation, neurostimulation

1. Introduction

Functional constipation (FC) is considered a common childhood disease worldwide¹. It accounts for 3% to 5% of pediatrician visits and 10% to 25% referrals to gastroenterologists². Constipation can be commonly associated with infrequent and/or painful defecation, fecal incontinence, and abdominal pain. It is a cause of psychological stress for the child and family, and it has a significant impact on health care costs¹.

The pathophysiology of constipation in children is multifactorial and is associated with many risk factors and their interactions. Several organic diseases cause constipation. However, in most children presenting with constipation, no underlying causal disease can be found. Thus, over 90% of children with this condition have FC^{1,3}. At present, the most commonly used diagnostic criteria for FC are the Rome IV definitions (2016), including clinical signs and symptoms that must be present for at least 1 month.^{4,5} A vast majority of children with FC respond to standard medical treatment, including pharmacological and nonpharmacological interventions. Pharmacological treatment with laxatives involves 3 steps: disimpaction, maintenance treatment, and weaning. Nonpharmacological interventions involve education, demystification, guidance for toilet training, scheduled toilet seats, establishing a reward system, and keeping a defecation diary^{1,6,7}. However, some children may be refractory to these conventional treatments^{1,2}.

Over the past 2 decades, neurostimulation has been incorporated in clinical practice to treat a variety of problems, ranging from nausea and vomiting to bowel and urinary disorders⁸⁻¹². Neurostimulation gathers a set of procedures involving the circulation of electric current to obtain physiological responses, depending on its intensity, frequency, and pulse width¹¹. Various neurostimulation methods have been introduced to treat both bladder and bowel elimination disorders that are resistant to standard therapy^{13,14}.

Stimulation of spinal sacral nerves via implantable neuro-modulatory therapies such as sacral nerve stimulation (SNS) may improve symptoms of constipation. SNS has been increasingly indicated for severe cases of constipation in adults and children¹⁵⁻¹⁷. However, SNS is an expensive and invasive

method that requires at least 1 general anesthetic with complication rates ranging from 17.2% to 50%^{13,18,19}.

Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) may be a promising noninvasive and less expensive alternative to SNS¹⁴. Transcutaneous stimulation can activate afferent neuronal networks noninvasively, leading to sacral reflexes that may improve colonic motility¹⁸. A systematic review evaluated the effectiveness and safety of TENS to improve constipation in children²⁰. The authors concluded that there is not enough evidence to establish conclusions and suggested that randomized controlled trials assessing TENS for the management of childhood constipation should be conducted, addressing methodology and outcomes²⁰.

Transcutaneous parasacral nerve stimulation (TPNS) via electrodes placed over the sacrum has been applied to reduce bladder contractility and symptoms in children with overactive bladder^{21–23}. Multiple studies have also shown that TPNS is useful for the improvement of fecal incontinence in adults^{24, 26}. However, its use for the treatment of constipation has been minor investigated. Kim et al²⁷ found significant improvements in constipation symptoms and the number of bowel movements in a group of 15 adults treated with TPNS. On the other hand, Iqba et al¹⁸ failed to identify a significant improvement of constipation symptoms in 16 patients submitted to TPNS over 4 weeks for 12 hours a day.

In children, the impact of TPNS on constipation symptoms was assessed only in patients who had a variety of associated underlying causes. Veiga et al²⁸ found a significant reduction in constipation symptoms in 14 children with lower urinary tract dysfunction after 20 sessions of TPNS. In another study, the same group also showed resolution of constipation, according to Rome III criteria, in 15 of 25 children with overactive bladder submitted to TPNS²⁹. Martins-Moura et al³⁰ evaluated 18 patients who had developed constipation on the postoperative evolution of a pull-through procedure for Hirschsprung disease or posterior sagittal approach for anorectal malformation. The authors found remission or improvement of constipation in 15 (83.3%) of these patients after TPNS.

Therefore, TPNS is a minimally invasive, well-tolerated, and accessible technique with the potential to improve constipation in the pediatric population. Thus, we decided to assess the applicability and clinical outcomes of TPNS in children with FC.

2. Methods

2.1. Study design and setting

This is a single-center, prospective, longitudinal, and interventional study designed to evaluate the applicability and clinical outcomes of TPNS in children with FC.

This research will be conducted at the Botucatu Medical School, Sao Paulo State University (UNESP), São Paulo, Brazil. The data collection period will be 18 months long, starting in November 2020. Patients will participate in daily sessions of TPNS for a period of 4 or 8 weeks. All patients will also be invited to participate in semi structured interviews at 3 or 4 moments: 1 week before the start of the intervention; immediately after the 4 weeks of intervention or immediately after the 4 and 8 weeks of intervention; and 4 weeks after the end of the intervention period. In these appointments, the aspects related to bowel habits and quality of life will be evaluated.

2.2. Ethics approval and consent

This study will be conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki, ISO14155, Data Protection Act, and the Guidelines for Good Clinical Practice. The Research Ethics Committee (REC) of the Botucatu Medical School, UNESP, São Paulo, Brazil, approved this study, registered under number 13760619.4.0000.5411 (see REC, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/MD/F407>). Parents or guardians of patients will be informed of the purpose of the study and will sign an informed consent form (see informed consent form, Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/MD/F408>). Patients aged 11 to 18 years will sign the respective specific consent form (see specific consent form, Supplemental Digital Content 3, <http://links.lww.com/MD/F409>). REC will receive all data at the end of the study. The participants may leave the study at any time without any restrictions.

The Brazilian Registry of Clinical Trials (Rebec) identifier for this study is RBR-52f6h2, obtained on July 6, 2020 (UTN number: U1111-1250-1769) and is available at <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-52f6h2/>.

2.3. Patient selection and recruitment

The estimated sample size was 28 patients, calculated for a paired t-test (before and after intervention), based on an estimated mean increase of 18 defecations per month (according to data from a previous TPNS study²⁷), an estimated standard deviation of changes = 30, a 2-tailed $\alpha = 0.05$ and a test power $\beta = 0.85$. The sample will include the Pediatric Gastroenterology Outpatient and Pediatric Surgery Outpatient Clinics of the Botucatu Medical School (UNESP). Patients will be invited to participate in an initial consultation to inform them about the research methods and apply eligibility criteria.

2.4. Eligibility criteria The inclusion and exclusion criteria are presented in Table 1.

Table 1	
Eligibility criteria.	
Inclusion criteria	Exclusion criteria
Diagnosis of functional constipation, according to Rome IV criteria (2016) ^{14,51}	Presence of any organic cause for constipation
Children with age between 7 and 18 yrs old	Children with neurological and/ or cognitive deficits
Patients and/or their guardians who agree to and sign the ICF	Presence of skin lesions in the region of application of the electrodes
Patients aged 11 to 18 who agree and sign the respective SCF	An altered sensation at the electrode application site
Use of cardiac pacemaker	
Children with heart disease or cardiac arrhythmias	
Patients who do not complete the intervention or do not participate in some of the evaluation interviews	

ICF = informed consent form, SCF = specific consent form.

2.5.

Intervention

Patients will be submitted to TPNS based on previously described methods^{28,31}. A physiotherapist, a member of the research team with experience in this therapy, will supervise all the procedures. on each side of the sacrum at the level of S2 to S4 (Fig. 1). Two silicone auto adhesive electrodes (5x5cm) will be applied. The electrodes will be linked to an electrical stimulation device (De Tens/Fes - 2 channels, Neurodyn Portable Ibramed). The maximum level tolerated by the child but without reaching the motor,

the point will set the intensity level. A 500-ms, 10-Hz current will be applied 30 minutes daily for 4 or 8 consecutive weeks in the patient's residence.

Parents or guardians will be trained to perform TPNS on their children. Training courses and supervised applications will be provided until parents are confident enough to implement TPNS without supervision. From then on, TPNS will be executed daily in the family. During the intervention period, patients will need to attend a supervised session of TPNS every 15 days for a revaluation of the technique and clarification of any doubts.

During the intervention period, patients must maintain all the treatment recommendations (drugs, diets, and behaviors) previously prescribed by the referring physician. Any necessary modifications in treatment during this period will not be avoided or postponed because of the study. Patients must call the research team any changes to the treatment plan during the intervention.

2.6. Adherence to treatment and related adverse events

The biweekly-supervised TPNS sessions will be registered by the studies, also investigating the possibility of adverse events. During the research process, patients/parents/guardians can contact the research team by phone to communicate possible adverse events and clarify any questions.

2.7. Intervention periods and assessment time points

The intervention period will be 4 consecutive weeks, immediately following the conclusion of the training period. Then, patients and/or their guardians may choose to extend the intervention period for another 4 consecutive weeks until completing 8 weeks of TPNS. The 3 or 4 moments for assessment interviews will be the following: 1 week before the start of the intervention, immediately after the 4 weeks of intervention or immediately after the 4 and 8 weeks of intervention, and 4 weeks after the end of the intervention period, to identify any remaining effects of TPNS.

2.8. Assessment interviews

In all assessment moments, patients and/or their guardians will participate in semi-structured interviews to determine the results of interventions regarding bowel movements and quality of life. The

same member of the research team will be responsible for the interviews that will last approximately 40 minutes. The following surveys will be applied: a questionnaire addressing the current clinical status developed by our research group and previously used in another study that evaluated the impact of transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in children and adolescents with FC³¹ (see questionnaire, Supplemental Digital Content 4, [http:// links.lww.com/MD/F410](http://links.lww.com/MD/F410)); the modified Bristol Stool Form Scale for children (mBSFS-C)^{32,34} to analyze the stool consistency (see mBSFS-C, Supplemental Digital Content 5, [http://links.lww.com/ MD/F411](http://links.lww.com/MD/F411)); the Bowel Function Score (BF-S)[35] to evaluate the functional status of bowel habits (see BF-S, Supplemental Digital Content 6, <http://links.lww.com/MD/F412>); the Fecal Continence Index (FCI) questionnaire,[36,37] based on the clinical evaluation of fecal continence (see FCI, Supplemental Digital Content 7, <http://links.lww.com/MD/F413>); the Assessment of Quality of Life in Children and Adolescents with Fecal Incontinence (AQLCAFI)^{36,37}(see AQLCAFI, Supplemental Digital Content 8, <http://links.lww.com/MD/F414>) and the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 (PEDsQL 4.0)^{38,39} to assess the quality of life (see PEDsQL 4.0, Supplemental Digital Content 9, [http://links.lww.com/MD/ F415](http://links.lww.com/MD/F415)). Lastly, a questionnaire addressing the evaluation of the applicability of the TPNS daily home sessions ³¹ also developed and already used by our research group (see applicability questionnaire, Supplemental Digital Content 10, [http://links. lww.com/MD/F416](http://links.lww.com/MD/F416)).

In addition, patients will be monitored using a standardized week diary (stool frequency, stool consistency according to the mBSFS-c, frequency of fecal incontinence episodes, painful defecation, abdominal pain, excretion of blood in the stool, laxative use and their doses, and adverse effects such as pain, nausea, vomiting, diarrhea, and flatulence). The fulfilment of this diary will start seven days before each assessment moment. The doses of laxative medications will be registered, addressing any alterations as possible outcomes in the study's conclusion.

2.9. Outcomes

Data analysis will focus on each assessment moment. The following clinical variables will be used for this analysis: the number of bowel movements per week, the number of fecal incontinence episodes per week, whether diapers or underwear protection is needed, whether defecation medications are

needed, special diets, straining and pain while passing stool, presence of fecalomas, presence of abdominal pain, presence of bloody stools, need for enemas, and presence of perianal rashes or dermatitis. We will also analyze the results obtained by all the assessment instruments applied (mBSFS-C, BF-S, FCI questionnaire, AQLCAFI, and PEDsQL 4.0) to evaluate the outcomes of the functional status of bowel habits and the global quality of life.

As a secondary outcome, the applicability of TPNS will also be evaluated through the results of a specific questionnaire ³¹ (see applicability questionnaire, Supplemental Digital Content 10, <http://links.lww.com/MD/F416>), taking into account the practical difficulties and possible adverse events involved in using the method. All conditions that may be indirectly involved in the clinical results of TPNS, such as modifications in laxative doses or any clinical or dietary changes, will also be analyzed as secondary endpoints. Figure 2 summarizes the stages of the study and the Supplemental Digital Content 11 (SDC-11, <http://links.lww.com/MD/F417>) features information about the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventionist Tests (SPIRIT).

2.10. Statistical analysis

A descriptive analysis will be performed to characterize the patients before the beginning of the TPNS. A comparative statistical analysis will be conducted involving the results obtained for the variables analyzed at each evaluation time point. Continuous numerical data will be expressed as the mean $\pm$ standard deviation and median and Interquartile range (IQR). Proportions will be presented as percentages with their respective reliability intervals.

The comparison between the assessment time points will be performed using different statistical tests, according to the types of variables analyzed and to the normality distribution of data obtained by the results of the Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov tests. Nominal variables will be analyzed using the McNemar test. Continuous numerical variables of parametric distribution will be analyzed using the t-test for paired samples. Continuous numerical variables of nonparametric distribution and ordinal variables will be analyzed using the Wilcoxon test. The significance level will be determined as 5% and will be analyzed using SPSS 22.0 software for Windows.

2.11. Protocol amendments

REC will approve any modifications in the study before implementation. Data and source documents will be stored so that they can be accessed later by the REC. At the end of the study, the results will be submitted for publication in a peer-reviewed journal, following CONSORT compliance guidelines. Authorship of any related presentations or reports will be under the name of the collaborative group.

3. Discussion

TPNS can be considered a promising, noninvasive, and safe method to be used as adjunctive therapy for treating constipation^{18,27–30}. However, there is a lack of published data that has investigated its use directed to treatment of children with FC.

This study's main objective was to assess the applicability and clinical outcomes of TPNS in children with FC. This study aims to demonstrate the efficacy of this promising method to increase the number of bowel movements and to improve stool consistency, to reduce the number of episodes of retentive fecal incontinence and to improve the overall quality of life indirectly.

Our research group has already developed a similar study to evaluate the applicability and clinical results of posterior tibial nerve stimulation in children with functional constipation³¹. Thus, it will also be possible to compare the results obtained by these 2 minimally invasive neurostimulation methods in this clinical setting.

This study is currently in the planning phase, with the recruitment phase planned to begin in November 2020.

4. References

1. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; North American Society for Pediatric Gastroenterology. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:258–74.
2. Kerur B, Kantekure K, Bonilla S, et al. Management of chronic intractable constipation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59:754–7.
3. Rajindrajith S, Devanarayana NM. Constipation in children: novel insight into epidemiology, pathophysiology and management. *J Neuro-gastroenterol Motil* 2011;17:35–47.
4. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2016;130: 1519–26.
5. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al. Functional disorders: children and adolescents. *Gastroenterology* 2016;S0016–5085: 00181–5.
6. NICE 2010. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Constipation in Children and Young People: Diagnosis and Management of Idiopathic Childhood Constipation in Primary and Secondary Care. NICE Clinical Guideline 99. May 2010. Available at: <http://guidance.nice.org.uk/cg99>. Accessed November 26, 2020.
7. Koppen IJ, Lammers LA, Benninga MA, et al. Management of functional constipation in children: therapy in practice. *Paediatr Drugs* 2015; 17:349–60.
8. Queralto M, Portier G, Cabarrot PH, et al. Preliminary results of peripheral transcutaneous neuromodulation in the treatment of idiopathic fecal incontinence. *Int J Colorectal Dis* 2006;21:670–2.
9. Lin Z, Sarosiek I, McCallum RW. Gastrointestinal electrical stimulation for treatment of gastrointestinal disorders: gastroparesis, obesity, fecal incontinence, and constipation. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36:713–34.

10. Lecompte JF, Hery G, Guys JM, et al. Evaluation of transcutaneous electrical posterior tibial nerve stimulation for the treatment of fecal and urinary leaks in children: preliminary results. *J Pediatr Surg* 2015; 50:630–3.
11. Lu PL, Di Lorenzo C. Neurostimulation of the gastrointestinal tract in children: is it time to shock the gut? *Curr Opin Pediatr* 2016;28: 631–7.
12. de Wall LL, Heesakkers JP. Effectiveness of percutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of overactive bladder syndrome. *Send to Res Rep Urol* 2017;9:145–57.
13. Iacona R, Ramage L, Malakounides G. Current state of neuro- modulation for constipation and fecal incontinence in children: a systematic review. *Eur J Pediatr Surg* 2019;29:495–503.
14. Moeller Joensson I, Hagstroem S, Siggaard C, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation increases rectal activity in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:80–4. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000802>.
15. Vriesman MH, Wang L, Park C, et al. Comparison of antegrade continence enema treatment and sacral nerve stimulation for children with severe functional constipation and fecal incontinence. *Neuro- gastroenterol Motil* 2020;32:e13809.
16. Goldman HB, Lloyd JC, Noblett KL, et al. International Continence Society best practice statement for use of sacral neuromodulation. *Neurourol Urodyn* 2018;37:1823–48.
17. Thaha MA, Abukar AA, Thin NN, et al. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;8:CD004464.
18. Iqbal F, Thomas GP, Tan E, et al. Transcutaneous sacral electrical stimulation for chronic functional constipation. *Dis Colon Rectum* 2016;59:132–9.
19. Vriesman MH, Koppen IJN, Camilleri M, et al. Management of functional constipation in children and adults. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17:21–39.
20. Ng RT, Lee WS, Ang HL, et al. Transcutaneous electrical stimulation (TES) for treatment of constipation in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD010873.

21. Hagstroem S, Mahler B, Madsen B, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation for refractory daytime urinary urge incontinence. *J Urol* 2009;182(4 Suppl):2072–8.
22. Hoebeke P, Van Laecke E, Everaert K, et al. Transcutaneous neuromodulation for the urge syndrome in children: a pilot study. *J Urol* 2001;166:2416–9.
23. Quintiliano F, Veiga ML, Moraes M, et al. Transcutaneous parasacral electrical stimulation vs oxybutynin for the treatment of overactive bladder in children: a randomized clinical trial. *J Urol* 2015;193(5 Suppl):1749–53.
24. ThomasGP, Norton C, Nicholls RJ, et al. A pilot study of transcutaneous sacral nerve stimulation for faecal incontinence. *Colorectal Dis* 2013;15:1406–9.
25. Leung E, Francombe J. Preliminary results of sacral transcutaneous electrical nerve stimulation for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2013;56:348–53.
26. Chew SS, Sundaraj R, Adams W. Sacral transcutaneous electrical nerve stimulation in the treatment of idiopathic faecal incontinence. *Colorectal Dis* 2011;13:567–71.
27. Kim JS, Yi SJ. Effects of low-frequency current sacral dermatome stimulation on idiopathic slow transit constipation. *J Phys Ther Sci* 2014;26:831–2.
28. 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: 622–6.
29. Veiga ML, Costa EV, Portella I, et al. Parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation for overactive bladder in constipated children: the role of constipation. *J Pediatr Urol* 2016;12:396.e1–6.
30. Martins-Moura ECS, Marques GMN, Peterlini FL, et al. Preliminary assessment of sacral transcutaneous electro stimulation in pediatric patients undergoing colorectal surgery. *SM J Pediatr Surg* 2016;2:1023.

31. Rego RMP, Machado NC, Carvalho MA, et al. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in children and adolescents with functional constipation: a protocol for an interventional study. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e17755.
32. Chumpitazi BP, Lane MM, Czyzewski DI, et al. Creation and initial evaluation of a stool form scale for children. *J Pediatr* 2010;157:594–7.
33. LaneMM,Czyzewski DI, Chumpitazi BP, et al. Reliability and validity of a modified Bristol Stool Form Scale for children. *J Pediatr* 2011;159:437– 41.
34. Jozala DR, Oliveira ISF, Ortolan EVP, et al. Brazilian Portuguese translation, cross-cultural adaptation and reproducibility assessment of the modified Bristol Stool Form Scale for children. *J Pediatr (Rio J)* 2019;95:321–7.
35. Jarvi K, Laitakari EM, Koivusalo A, et al. Bowel function and gastrointestinal quality of life among adults operated for Hirschsprung disease during childhood: a population-based study. *Ann Surg* 2010;252:977–81.
36. Tannuri AC, Ferreira MA, Mathias AL, et al. Long-term results of the Duhamel techniqueare superior to thoseofthetransanal pullthrough:astudy of fecal continence and quality of life. *J Pediatr Surg* 2017;52:449–53.
37. Mathias AL, Tannuri AC, Ferreira MA, et al. Validation of questionnaires to assess quality of life related to fecal incontinence in children with anorectal malformations and Hirschsprung’s disease. *Rev Paul Pediatr* 2016;34:99–105.
38. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, et al. The PedsQL4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability and validity. *Ambul Pediatr* 2003;3:329–41.
39. Klatchoian DA, Len CA, Terreri MT, et al. Quality of life of children and adolescents from São Paulo: reliability and validity of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 Generic Core Scales (Article in Portuguese). *J Pediatr (Rio J)* 2008;84: 308–