

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO

Graziella Alves da Silva

**Testes utilizados para avaliação da capacidade funcional em
transplantados renais. Uma revisão sistemática.**

São Paulo, SP

2021

Graziella Alves da Silva

**Testes utilizados para avaliação da capacidade funcional em
transplantados renais. Uma revisão sistemática.**

Dissertação de mestrado
apresentada à Universidade
Nove de Julho para obtenção do
título de Mestre em Ciências da
Reabilitação.

Orientador: Prof. Dra. Luciana Maria Malosá Sampaio

São Paulo, SP

2021

FICHA CATALOGRÁFICA

Silva, Graziella Alves da.

Testes utilizados para avaliação da capacidade funcional em transplantados renais: uma revisão sistemática. / Graziella Alves da Silva. 2021.

77 f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2021.

Orientador (a): Prof^a. Dr^a. Luciana Maria Malosá Sampaio.

1. Transplante renal. 2. Tolerância ao exercício. 3. Testes de capacidade funcional. 4. Capacidade física.

I. Sampaio, Luciana Maria Malosá. II. Título.

CDU 615.8

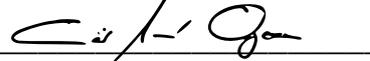
São Paulo, 07 de dezembro de 2021.

TERMO DE APROVAÇÃO

Aluno(a): GRAZIELLA ALVES DA SILVA

Título da Dissertação: "Testes Utilizados para Avaliação da Capacidade Funcional em Transplantados Renais - Uma Revisão Sistemática"

Presidente: PROFA. DRA. LUCIANA MARIA MALOSÁ SAMAPAIÓ JORGE 

Membro: PROF. DR. CID ANDRÉ FIDELIS DE PAULA GOMES 

Membro: PROFA. DRA. VERA LUCIA DOS SANTOS ALVES



Dedico essa dissertação a minha querida Mãe, que onde estiver, espero ter orgulho de mim. Dedico também aos meus pacientes. Que cada nova pesquisa signifique avanços para melhorar a vida de cada um deles.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todas as pessoas que indiretamente me ajudaram a conquistar meu sonho, isso envolve toda a equipe do Hospital do Rim e da Universidade Nove de Julho. Nem sempre vemos a atuação de algumas pessoas para que nossos planos deem certo, mas elas precisam ser agradecidas e lembradas.

Gostaria de agradecer também a todos os professores que me acompanharam e colaboraram para minha formação desde a graduação até os dias de hoje. Vocês são fundamentais e inspiradores.

Um agradecimento especial a minha orientadora Luciana Malosá. Não há palavras para descrever a força e o apoio desse exemplo de mulher e pesquisadora. Obrigada por me apoiar a cada segundo desse caminho, por abrir portas e oportunidades para que eu crescesse mais a cada dia.

Sempre penso que são muitos os caminhos que nos levam a conquistar o que desejamos e que por sorte, nesses caminhos nem sempre tão retilíneos, conseguimos perceber que não estamos sozinhos. Existem essas pessoas que nos fazem ter força para seguir em frente, que nos fazem rir deixando tudo mais leve, que nos colocam os pés no chão e que nos dão outra visão para situações sem saída. Eu tenho a sorte carregar um bocado de cada dessas pessoas na minha jornada. Espero que elas continuem aqui comigo, fazendo meus caminhos muito mais leves e felizes. Dessa forma, gostaria de agradecer diretamente a: Mauro Takei, Nathalia Berdu, Bruna Sandoval, Gabriel Dalzotto, Mateus Duarte, Giovanna Ferraz, Marcia Sobreira, Jonas Sposito, Marcos Bezerra, Leonardo Sena, Leticia Fernandes, Danielly Damico, Ralf Braga e as minhas queridas irmãs. Amo vocês. Obrigada por estarem comigo.

RESUMO

Introdução: Pacientes transplantados renais apresentam alterações musculoesqueléticas e de capacidade funcional. Existe uma grande variedade de testes disponíveis para avaliação da capacidade funcional, mas não existe um teste específico para a população renal crônica. **Objetivo:** Esta revisão tem como objetivo identificar quais testes são utilizados para avaliação da capacidade funcional em transplantados renais. **Material e Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática de acordo com as diretrizes da PRISMA e registrada na PROSPERO. A qualidade dos estudos foi avaliada pela RoB2, ROBINS I e Newcastle-Ottawa. **Resultados:** Foram incluídos nessa revisão 31 estudos, sendo 7 randomizados, 14 não randomizados e 10 observacionais. Os testes encontrados foram: ISWT (5%), TUG (3%), GUG (3%), STS60 (13%), 30CST (30%), CPET (49%), SPPB (5%) e TC6 (21%) e não foram encontrados estudos que validaram esses testes para transplantados renais ou que avaliaram as propriedades psicométricas nem a acurácia diagnóstica dos testes. Nenhum estudo randomizado e não randomizado apresentou baixo risco de viés e nos estudos observacionais nenhum apresentou alto risco de viés. **Conclusão:** Na última década houve um aumento significativo nos estudos que realizaram a avaliação da capacidade funcional em transplantados com aumento também na variedade de testes utilizados, porém há uma grande limitação visto que não há estudos para validação desses testes em transplantados e nem estudos que avaliam a acurácia dos testes nessa população. Avaliações complementares trazem maior qualidade aos estudos.

Palavras-chave: Transplante renal; Tolerância ao exercício; Testes de capacidade funcional; Capacidade física.

ABSTRACT

Kidney transplant patients present musculoskeletal and functional capacity changes. There is a wide variety of tests available to assess functional capacity, but there is no specific test for the chronic kidney population. Objective: This review aims to identify which tests are used to assess functional capacity in kidney transplant recipients. Material and Methods: This systematic review follow PRISMA guidelines and is registered in PROSPERO. Study quality was assessed by RoB2, ROBINS I and Newcastle-Ottawa. Results: Thirty-one studies were included in this review, 7 randomized, 14 non-randomized and 10 observational. The tests found were ISWT (5%), TUG (3%), GUG (3%), STS60 (13%), 30CST (30%), CPET (49%), SPPB (5%) and 6MWT (21%). No randomized and non-randomized studies had a low risk of bias and in observational studies, none had a high risk of bias. Conclusion: In the last decade, has a significant increase in studies that performed the assessment of functional capacity in transplant recipients, with an increase in the variety of tests used as well, but a major limitation since there are no studies to validate tests in transplant recipients and no studies that evaluated the accuracy of the tests in this population. Complementary assessments bring greater quality to studies.

Keywords: Kidney transplantation; Exercise tolerance; Exercise test, Exercise, physical tolerance, physical fitness.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Testes utilizados, ano e país de publicação dos estudos incluídos	29
Tabela 2. Avaliações complementares	35

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão	28
Figura 2. Distribuição do uso dos testes de capacidade funcional no período de tempo incluído na revisão (1989-2021).....	31
Figura 3. Comparação da frequência de uso entre os testes de avaliação da capacidade funcional.....	31
Figura 4. Resumo do julgamento de risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos	32
Figura 5. Resumo do julgamento de risco de viés dos ensaios clínicos não randomizados incluídos	33
Figura 6. Resumo do julgamento de risco de viés dos estudos observacionais incluídos	34

LISTA DE ABREVIATURAS

AMB – Associação Médica Brasileira

CEP – Comitês de Ética em Pesquisa

CFM – Conselho Federal de Medicina

CINAHL – *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*

CONEP – Conselho Nacional de Ética em Pesquisa

CPET – *Cardiopulmonary exercise test*

CVC – Cateter Venoso Central

DRA – Doença Renal Aguda

DRC – Doença Renal Crônica

ECO – Ecocardiograma

FAV – Fístula Arteriovenosa

GKD – *Global Kidney Disease*

GUG – *Get Up and Go*

IMC – Índice de Massa Corporal

ISWT – *Incremental Shuttle Walk Test*

MEDLINE – *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*

NHANES – *National Health and Nutrition Examination Survey*

NOS – *Newcastle-Ottawa Scale*

PNS – Pesquisa Nacional em Saúde

PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

PROSPERO – *International Prospective Register of Systematic Reviews*

PTFE – Prótese Vascular de Politetrafluoretileno

PWV – *Pulse Wave Velocity*

QUADAS – *Quality assessment tool for diagnostic accuracy studies*

ROB – *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*

ROBINS – *Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions*

TC6 – Teste da caminhada de 6 minutos

TR – Transplante Renal

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

TRS – Terapia Renal Substitutiva

SBN – Sociedade Brasileira de Nefrologia

SBU – Sociedade Brasileira de Urologia

Scielo – *Scientific Electronic Library Online*

SPPB – *Short Physical Performance Battery*

STS – *Sit to Stand 60 segundos*

TUG – *Timed up and Go*

USRDS – *United States Renal Data System*

VFC – Variabilidade da Frequência Cardíaca

30CST– *Chair Stand Test 30 segundos*

SUMÁRIO

1. Contextualização	13
1.1 Doença Renal Crônica: Epidemiologia descritiva, Terapia Renal Substitutiva, Transplante Renal e Declínio da Capacidade Funcional.....	15
1.1.1 Epidemiologia descritiva.....	15
1.1.2 Terapia renal substitutiva.....	16
1.1.3. Transplante renal.....	18
1.1.4 Declínio da capacidade funcional no transplantado renal.....	19
1.2 Justificativa.....	20
2. Objetivos	22
3. Método	23
3.1 Delineamento.....	23
3.2 Extração dos dados.....	24
3.3 Qualidade dos estudos.....	25
3.4 Análise e interpretação dos dados.....	26
4. Resultados	27
5. Discussão	36
6. Considerações finais	41
7. Referências	42
8. Anexos	56
8.1 Anexo 1.....	56
8.2 Anexo 2.....	57

8.3 Anexo 3.....	64
8.4 Anexo 4.....	73

1. Contextualização

As doenças crônicas são a principal causa de morte prematura de adultos em todo o mundo, principalmente em países de baixa e média renda, onde 80% dessas mortes ocorrem. Estima-se que, em 2005, às doenças crônicas foram responsáveis por 35 milhões (60%) de um total de 58 milhões de mortes por todas as causas.¹⁻² Dentre essas está a doença renal crônica (DRC), que têm como principais desencadeadores, a hipertensão arterial sistêmica, diabetes e dislipidemia.³

A DRC é definida classicamente como anormalidades da estrutura ou função dos rins, presentes por mais de três meses e com implicações para a saúde e pode ser classificada em cinco estágios de acordo com o grau de redução da filtração glomerular.⁴

Além disso, a DRC provoca incapacidade física, fraqueza, redução da qualidade de vida e maior risco de morte nos indivíduos acometidos pela condição. Por ser uma doença crônica e de alta prevalência, causa uma expressiva utilização de recursos no sistema de saúde, incluindo consultas e hospitalizações, devido ao tratamento crônico que demanda medicamentos e dependendo do grau da doença, a terapia renal substitutiva (TRS).⁴

A prevalência e a incidência da DRC variam amplamente entre cada país, mas de acordo com o *Global Kidney Disease* (GKD),³ a prevalência estimada de indivíduos com diferentes graus de disfunção renal (estágios de 1 a 5), varia de 8 a 16%, o que representa um enorme contingente de pessoas que potencialmente necessitarão de terapia renal substitutiva.⁵

A incidência de DRC em países desenvolvidos está associada à elevada população idosa, onde apesar de apresentar rendas mais elevadas, a prevalência de hipertensão e diabetes também é elevada. Em países em desenvolvimento esses dados são similares, e já em países pobres, a DRC está associada ao maior número de casos de doenças infecciosas e glomerulonefrites. Alguns aspectos ambientais e diferenças raciais também podem estar relacionados à alta prevalência de DRC em alguns países, como

no caso México com alta incidência de diabetes, e no caso população negra com alta incidência de hipertensão. ⁶

Apesar de não estar entre os países com maior incidência de DRC, no senso de 2018 da *GKD*, em relação ao período de 2009-2010 com 2017-2018 o Brasil conseguiu aumentar em 98% a incidência de DRC em tratamento, sendo por diálise ou transplante renal. ³

Embora DRC seja mais comum a cada dia, segue como um desafio e ameaça para a saúde pública. O transplante renal é o tratamento preferencial e continua sendo relativamente incomum. Acontece que alguns países menos populosos apresentam alta taxa de transplante, e países muito populosos baixas taxas, independentemente do quão desenvolvido seja esse país, e apesar de apresentar um crescimento na taxa de transplantes entre o período de 2009-2018, ainda é incerto dizer que o número de transplantes cresce na mesma velocidade em que surgem novos casos de DRC.⁷ Isso quer dizer que independentemente dos aspectos econômicos ou demográficos, realizar a TRS preferencial, que é o transplante renal, ainda é difícil.

O acesso à diálise em países subdesenvolvidos possibilitou o aumento no número de pacientes em tratamento para DRC e esse número tende a crescer ainda mais nos próximos anos. Apesar do custo de manutenção da diálise ser um desafio para países subdesenvolvidos, países desenvolvidos também enfrentam problemas para manter um alto acesso ao tratamento considerando o envelhecimento populacional e todas as comorbidades que esses pacientes apresentam. ⁸

Existem já possíveis estratégias para manter o maior número possível de pacientes em tratamento, e visando também redução de custo, seria facilitar o acesso a diálise peritoneal, juntamente com esforços para aumentar o número de transplantes renais além dos esforços preventivos à DRC. ⁹

No Brasil, não se dispõe de estatísticas sobre os gastos com a DRC em seus estágios precoces, porém há uma estimativa de que o SUS tem um gasto superior a dois bilhões de reais anualmente para tratar cerca de 85.000

pacientes em diálise, mostrando mais um motivo para o incentivo ao transplante renal.

O paciente transplantado renal possui uma maior independência sobre o cuidado com a doença, e apesar de ter alto custo, tanto em relação ao procedimento cirúrgico, quanto com o tratamento medicamentoso (uso de imunossupressores para evitar rejeição ao órgão transplantado), essa ainda é a melhor opção para tratamento da DRC.¹⁰

É importante ressaltar que o cuidado com paciente em TRS que se submete ao transplante renal não se deve limitar ao uso de imunossupressores. Essa é uma população que pela própria doença de base, pelo avanço da doença renal, pelo tempo em diálise e pelo uso de medicações, apresentam alterações musculoesqueléticas e de capacidade funcional que precisam ser acompanhadas e tratadas.¹¹

Com o aumento no número de transplantes ao redor do mundo¹² (apesar de ainda ser inferior ao ideal), o cuidado com esse paciente tem envolvido suas multifaces e dessa forma, avaliações de capacidade funcional têm sido feitas de forma menos esporádica.

1.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA: EPIDEMIOLOGIA DESCRITIVA, TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA, TRANSPLANTE RENAL E DECLÍNIO DA CAPACIDADE FUNCIONAL.

1.1.1 Epidemiologia descritiva

A DRC é hoje um importante problema de saúde pública. No Brasil, a prevalência de pacientes mantidos em programa crônico de diálise mais que dobrou entre 1996-2004 e de 24.000 pacientes mantidos em programa dialítico em 1994, alcançamos 59.153 pacientes em 2004 e a incidência de novos pacientes cresce cerca de 8% ao ano¹³, sendo que de 2017-2018, o número de pacientes renais com acesso a tratamento aumentou em 98%no Brasil em relação ao período de 2007-2009.³ A prevalência e a incidência da DRC ainda são desconhecidas em muitos países,^{14,15} mas os Estados Unidos estimam prevalência de 14,8% de DRC na população adulta, estando 87,3% desses em tratamento renal substitutivo.¹⁵ No Brasil, segundo a agencia Pesquisa Nacional

de Saúde (PNS), a prevalência de DRC autor referida é de 1,42%, ou seja, aproximadamente dois milhões de indivíduos, demonstrando a dimensão da DRC no Brasil.¹⁶

Ainda são escassos os inquéritos epidemiológicos que abordam os fatores de risco da DRC antes das terapias de substituição renal. Entre esses inquéritos, o CKD Study¹⁷, o *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES)¹⁸ e o Relatório do *United States Renal Data System* (USRDS)² apontaram o aumento da prevalência da DRC em idades acima de 70 anos e a associação da doença com a hipertensão nos Estados Unidos e com a diabetes no México.¹⁹

As pesquisas que abordam a DRC anterior à DRC em TRS são internacionais e mostraram como fatores associados à lesão renal e à consequente perda da filtração, a diabetes, a hipertensão, a hipercolesterolêmia, o tabagismo, o consumo de álcool, o sobrepeso/obesidade, a dieta e a idade avançada.^{19,20} Acredita-se que no Brasil, assim como nos estudos internacionais, a DRC esteja associada a fatores de risco, tais como condições sociodemográficas, comportamentos/estilos de vida não saudáveis e a doenças crônicas. É importante que esses inquéritos sejam realizados com maior frequência e que a análise e divulgação dos resultados possam ser utilizadas para um melhor planejamento das ações de saúde, viabilizando o diagnóstico precoce e evitando a evolução de uma DRA para DRC e a necessidade de TRS.²⁰

1.1.2 Terapia renal substitutiva

Pacientes com doença renal crônica terminal (DRCT), para manter a sobrevivência, tem necessidade de terapia renal TRS, sendo essa dividida entre o transplante renal (por doador vivo ou falecido) ou diálise (sendo peritoneal ou hemodiálise).²⁰

Todas as funções renais costumam declinar de forma paralela com a sua função excretora. Na prática clínica, a função excretora renal pode ser medida através da taxa de filtração glomerular (TFG), e quando a TFG cai abaixo de 15 ml/min/1,73m² é necessária uma terapia renal substitutiva. As

duas modalidades de diálise têm eficácia semelhante no paciente com doença renal crônica, sendo Diálise um termo genérico para o processo de filtração do sangue usado quando os rins funcionam com menos de 10%-15% de sua capacidade.^{20,21}

O objetivo da diálise não é tratar os rins doentes, mas sim substituir sua função. Na diálise peritoneal, é utilizado o peritônio do próprio paciente como filtro. Nessa modalidade de TRS o sangue é filtrado dentro do próprio corpo do paciente, sendo necessário implantar no abdome do paciente um cateter peritoneal.²² São poucos os casos em que a diálise peritoneal está contraindicada. As contraindicações absolutas são:

- Impossibilidade cirúrgica para implante de cateter;
- Doença inflamatória ou isquêmica intestinal;
- Malformações de parede abdominal;
- Início de diálise no terceiro trimestre de gravidez.

Situações em que a diálise peritoneal não é a principal opção, mas pode ser realizada com cuidados especiais:

- Obesidade ou grande superfície corporal;
- Episódios frequentes de diverticulite;
- Hérnia abdominal;
- Paciente cego (possível desde que tenha um cuidador);
- Presença de prótese vascular intra-abdominal recente;
- Presença de derivação ventrículo-peritoneal;
- Refluxo gastresofágico grave.

No caso da hemodiálise (HD), o sangue do paciente é retirado do corpo e passado por uma máquina que filtra esse sangue. A máquina de diálise bombeia o sangue através do dialisador (que são linhas de filtro).²⁰ O dialisador é composto por dois compartimentos separados por uma membrana semipermeável. Em um compartimento flui o sangue e em outro fluem soluções diálise e água tratada purificada (dialisato). Dessa forma o sangue é retirado, filtrado fora do corpo e depois devolvido para o paciente.²³ Um tipo de diálise

não é superior a outro, e a escolha da modalidade vai depender das condições clínicas do paciente e seu estilo de vida.²⁴

1.1.3. Transplante renal

O transplante renal (TR) é o tipo de TRS mais efetiva social e economicamente para a reabilitação da doença renal crônica em estágio 5, porém no Brasil o tema da doação de órgãos ainda é pouco esclarecido, mesmo entre a população da área da saúde, principalmente por envolver questões socioculturais, econômicas, religiosas e éticas.²⁵

O principal obstáculo à doação continua sendo a não identificação de um potencial doador e a ausência de notificação às centrais de captação. Entre 50% e 70% dos familiares autorizam a doação quando a abordagem é adequada, e por não haver limite de idade para o transplante ser realizado (até mesmo pacientes acima de 70 anos podem receber um órgão), muitos pacientes são prejudicados por essas falhas no processo de doação de órgãos.²⁶

No caso do transplante com doador falecido, o processo é iniciado com o diagnóstico de morte encefálica, que é realizado por dois médicos (não pertencentes à equipe de transplante de órgãos) e confirmado por um exame complementar de imagem. Também é necessário que a família aceite realizar a doação e assine um termo de autorização para doação.²⁶ O transplante com doador vivo acontece a partir de uma doação voluntária de algum membro da família do receptor e deve ser feita sempre que possível, já que os resultados dessa modalidade são mais positivos.²⁷

Para que o transplante tenha sucesso e para que o órgão transplantado não seja rejeitado pelo corpo do receptor, é necessário o uso crônico de drogas imunossupressoras. Este tratamento reduz os riscos de rejeição, mas deixam o paciente mais suscetível a infecções e neoplasias, além de alterações na taxa de absorção mineral óssea e no metabolismo celular muscular.^{28,29}

Os pacientes submetidos ao transplante renal passam a utilizar drogas imunossupressoras para manter a viabilidade do órgão recebido e manter a homeostasia de seu organismo. Porém, após o transplante o paciente

apresenta uma redução importante da massa muscular e um aumento na prevalência de sarcopenia, percebida já nos primeiros três meses após o transplante,³⁰ sendo que a maior prevalência de sarcopenia nessa população também está relacionada a um maior risco de mortalidade.³¹ Outra relação entre sarcopenia e transplantados renais está no baixo índice de atividade física, o que também afeta qualidade de vida e aumentando risco de hospitalizações e risco cardiovascular.³²

Além das alterações relacionadas ao tecido muscular, pacientes transplantados renais, que obrigatoriamente precisam usar imunossupressores, sofrem efeitos negativos dessas medicações no que se refere a composição corporal relacionado ao aumento da porcentagem de gordura corporal, aumentando assim o risco de obesidade.³³ Percebe-se dessa forma que o transplantado renal, além de lidar com as alterações relacionadas à doença renal de base e efeitos negativos da diálise, também enfrentam um declínio da capacidade física devido ao uso de imunossupressores, hábitos de vida e desbalanceamento da composição corporal.

1.1.4 Declínio da capacidade funcional no transplantado renal

A Rede Unida para Compartilhamento de Órgãos (UNOS) identificou a baixa função física em receptores de transplante renal como um preditor independente de mortalidade.³⁴ A redução de força em membros inferiores (MMII) também está relacionada a resultados ruins após o transplante renal e um aumento do tempo de internação desses pacientes.³⁵ Em um estudo recente, a prevalência de comprometimento de membros inferiores foi maior no grupo de receptores de transplante renal classificados como frágeis em comparação com toda a coorte de receptores de transplantes renais frágeis e não frágeis,³⁶ indicando que a redução da capacidade funcional e a fragilidade estão associados a risco de mortalidade 2 à 3 vezes maior em transplantados renais.³⁷

Apesar de se esperar que após o transplante o paciente seja mais ativo por não ter mais a necessidade de fazer hemodiálise³⁸, a aptidão cardiorrespiratória permanece reduzida em média 30% em comparação com indivíduos saudáveis.³⁹ Poucos pacientes podem ter a capacidade funcional

melhorada ao ponto de ser comparável a um indivíduo saudável (nesse casos a reabilitação física é de extrema importância)⁴⁰ principalmente por manterem o sedentarismo, seguindo o mesmo estilo de vida prévio ao transplante, implicando inclusive no aumento de peso e de gordura corporal.⁴¹

Pacientes em estágio terminal da doença renal apresentam baixa capacidade funcional e incapacidade de realizar atividades de vida diária (AVDs), estando isso altamente relacionado ao maior risco de mortalidade dessa população.^{42,43} sendo que a redução da capacidade física, da tolerância ao esforço e da força muscular e aumento da fadiga afetam a capacidade funcional e em transplantados renais, essas alterações seguem presentes. ^{44, 45, 46} Por permanecerem hipoativos mesmo após o transplante, e apresentarem desempenho físico prejudicado, transplantados renais se assemelham a receptores de outros órgãos sólidos, necessitando também de programas de reabilitação específicos. ^{47, 48, 49, 50}

Embora exista a associação entre a redução da capacidade funcional e mortalidade, atualmente não há diretrizes acordadas sobre quais testes de capacidade funcional devem ser usadas por programas de reabilitação em transplantados renais e nem com qual intervalo tais avaliações devem ser feitas, também não se tendo conhecimento quantos aos custos, facilidade para aplicação, recursos que seriam utilizados e precisão dos resultados da avaliação. Apesar do aumento na porcentagem de programas de reabilitação que tem feito alguma forma de avaliação da capacidade funcional do paciente transplantado, essa realidade não está presente em toda a prática clínica de atenção a essa população.⁵¹

1.2 Justificativa

Por não ser uma avaliação rotineira nesses pacientes, ainda há uma lacuna grande na literatura a ser preenchida, sobre como avaliar a capacidade funcional de transplantados renais, dessa forma a realização dessa revisão está relacionada com a definição dos métodos e decisão dos pesquisadores no que se refere à avaliação da capacidade funcional de doentes renais crônicos transplantados renais. Ao identificar a variedade de testes disponíveis e como é feita essa escolha, espera-se contribuir, para que os métodos adotados em

futuras pesquisas possam na medida do possível padronizados e assim subsidiar com um menor grau de incerteza as decisões sobre como avaliar a capacidade funcional de pacientes transplantados renais.

2. Objetivos

2.1– Identificar quais testes de capacidade funcional são utilizados na avaliação de pacientes transplantados renais.

2.2– Avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão.

3. Método

3.1 Delineamento

A revisão foi conduzida seguindo as diretrizes da PRISMA⁵² e a partir da aprovação na PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) (CRD42021281005). Dois revisores independentes (GA e LMMS) realizaram a seleção dos estudos incluídos e em caso de discordância, as mesmas foram resolvidas por consenso ou, nos casos de não consenso, foi utilizada a decisão de um terceiro revisor. Após a leitura dos estudos, também poderiam ser incluídas outras bibliografias.

Foi feita uma busca de estudos que realizaram algum teste para avaliação da capacidade funcional de pacientes transplantados renais, sendo selecionados a partir das seguintes bases de dados: PubMed, Scielo, MEDLINE, CINAHL e EBSCO, com buscas até outubro 2021, nos idiomas inglês, português e espanhol.

Os descritores utilizados para busca são: *Kidney transplantation; Exercise tolerance; Exercise test, Exercise, physical tolerance, physical fitness*, e foram sequenciados para busca da seguinte maneira nas bases de dados:

(Kidney transplantation) AND (Exercise tolerance)

(Kidney transplantation) AND (Exercise test)

(Kidney transplantation) AND (Exercise)

(Kidney transplantation) AND (physical tolerance)

(Kidney transplantation) AND (physical fitness)

A triagem dos trabalhos incluídos foi a partir da avaliação dos títulos, resumos e do texto na íntegra respectivamente e os estudos encontrados nas bases de dados foram armazenados na plataforma RAYYAN, sendo a avaliação inicial de cada estudo também feita nessa plataforma.

Os critérios para inclusão dos estudos são os seguintes:

- A amostra deveria ser composta por adultos transplantados renais (idade igual ou superior a 18 anos), que tivessem recebido transplante renal por doador vivo ou falecido. Os participantes deveriam ter realizado pelo um teste para avaliação da capacidade funciona, sendo incluídos Ensaio clínico, estudos transversais e estudos observacionais.
- População: Adultos transplantados renais (≥ 18 anos);
- Exposição: Testes de avaliação da capacidade funcional;
- Comparador (res): qualquer outro teste utilizado na avaliação da capacidade física;
- *Outcome*: Capacidade funcional, desempenho físico, risco cardiovascular.

Não foram selecionados estudos incompletos, resumos de congresso, estudos sobre outras doenças, revisões sistemáticas e estudos nos quais não foi possível utilizar pelo menos um teste para avaliação da capacidade funcional dos pacientes transplantados renais.

3.2 Extração dos dados

A extração dos dados dos estudos selecionados foi realizada de forma independente por dois revisores e, no caso de discordâncias, estas foram resolvidas por um terceiro revisor.

Um formulário de extração de dados foi elaborado (Anexo 1) dividido em quatro seções, de acordo com os tipos de informações disponibilizadas pelos estudos:

- Seção A- Informações gerais sobre os estudos selecionados;
- Seção B – Informações sobre o desenho do estudo, a população incluída e os testes utilizados;
- Seção C – Informações sobre os detalhes dos testes utilizados para avaliação da capacidade funcional, incluindo às propriedades psicométricas;

- Seção D – Desfechos avaliados nos estudos e suas medidas e detalhes da análise de sensibilidade.

Após a extração, os dados foram agrupados em tabelas de forma a permitir a especificação de itens como: tipo de estudos, testes utilizados, propriedades avaliadas e características da população. Este agrupamento foi realizado para facilitar a análise comparativa dos estudos.

3.3 Qualidade dos estudos

A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada pelas escala de risco de viés da Cochrane (RoB 2 e ROBINS I) e pela *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS).

A versão 2 da ferramenta de risco de viés Cochrane (RoB 2) é recomendada para avaliar o risco de viés em estudos randomizados e é estruturada em um conjunto fixo de domínios de avaliação, com foco em diferentes aspectos do desenho, condução e relatórios do estudo. Dentro de cada domínio, uma série de perguntas visa obter informações sobre as características do estudo que são relevantes para o risco de viés. Uma proposta de julgamento sobre o risco de viés decorrente de cada domínio é gerada por um algoritmo com base nas respostas às questões de sinalização e o julgamento pode ser de risco “Baixo” ou “Alto” de parcialidade, ou pode expressar “Algumas preocupações”.

A aplicação desse instrumento foi realizada de maneira independente entre os dois revisores e as discrepâncias foram resolvidas por consenso e, na falta de consenso, um terceiro revisor foi consultado. (Anexo 2)

A ROBINS I é uma ferramenta que permite avaliar o risco de viés em estudos não randomizados. Ela foi aplicada para avaliar o risco de viés dos estudos não randomizados incluídos nesta revisão. Essa ferramenta é estruturada por um conjunto de domínios que analisam diferentes aspectos do desenvolvimento de estudos não randomizados (desenho do estudo, condução e relatórios). Dentro de cada domínio dessa ferramenta, há questões específicas que visam obter informações suficientes para caracterizar os estudos e classificá-los de acordo com o risco de parcialidade envolvido. Após a aplicação dessas questões em cada domínio, um algoritmo gera uma

proposta de julgamento sobre o risco de parcialidade decorrente da análise de cada domínio, podendo ser julgado como “Baixo” ou “Alto” risco de parcialidade, ou pode expressar “Algumas preocupações”.

A aplicação desse instrumento foi realizada de maneira independente entre os dois revisores e as discrepâncias serão resolvidas por consenso e, na falta de consenso, um terceiro revisor seria consultado. (Anexo 3)

Para avaliar a qualidade metodológica dos estudos observacionais, foi utilizada a *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS). Essa ferramenta foi projetada em parceria pelas Universidades de Newcastle, Austrália e Ottawa, Canadá com a intenção de avaliar a qualidade de estudos não randomizados. Um sistema de estrelas foi desenvolvido, no qual um estudo é julgado em três perspectivas amplas: a seleção dos grupos de estudo; a comparabilidade dos grupos; e a verificação da exposição ou do desfecho de interesse para estudos de caso-controle ou coorte, respectivamente. Os domínios avaliados nos estudos coorte são: Seleção de coortes, Comparabilidade de coortes e Avaliação do resultado. Nos estudos de caso-controle os domínios avaliados são: Seleção de casos e controles, Comparabilidade de casos e controles e Verificação da exposição. Os estudos de alta qualidade são identificados com estrelas em cada domínio, sendo que no máximo uma estrela para cada item dos domínios "Seleção" e "Exposição / Desfecho" pode ser inserida, e no máximo de duas estrelas para "Comparabilidade". O primeiro domínio é composto por quatro categorias, o segundo por uma categoria e o terceiro por três categorias.

A aplicação desse instrumento foi realizada de maneira independente entre os dois revisores e as discrepâncias seriam resolvidas por consenso e, na falta de consenso, um terceiro revisor seria consultado. (Anexo 4)

3.4 Análise e interpretação dos dados

O perfil dos estudos e suas características estão apresentados em tabelas, de maneira a permitir a comparação dos parâmetros e pressupostos selecionados. Para esta comparação, os estudos estão agrupados conforme os testes utilizados.

4. Resultados

Inicialmente foram identificados 1553 estudos de janeiro de 1989 a fevereiro de 2021. Desses, 662 foram excluídos por duplicidade, mantendo 891 para análise inicial. Após a análise inicial mais 839 estudos foram excluídos, totalizando 52 para análise final com leitura completa dos estudos. Ao terminar a análise final, 21 estudos foram excluídos, permanecendo 31 estudos para inclusão na revisão e análise qualitativa. Foram incluídos sete estudos randomizados, quatorze estudos não randomizados e dez observacionais (figura 1).

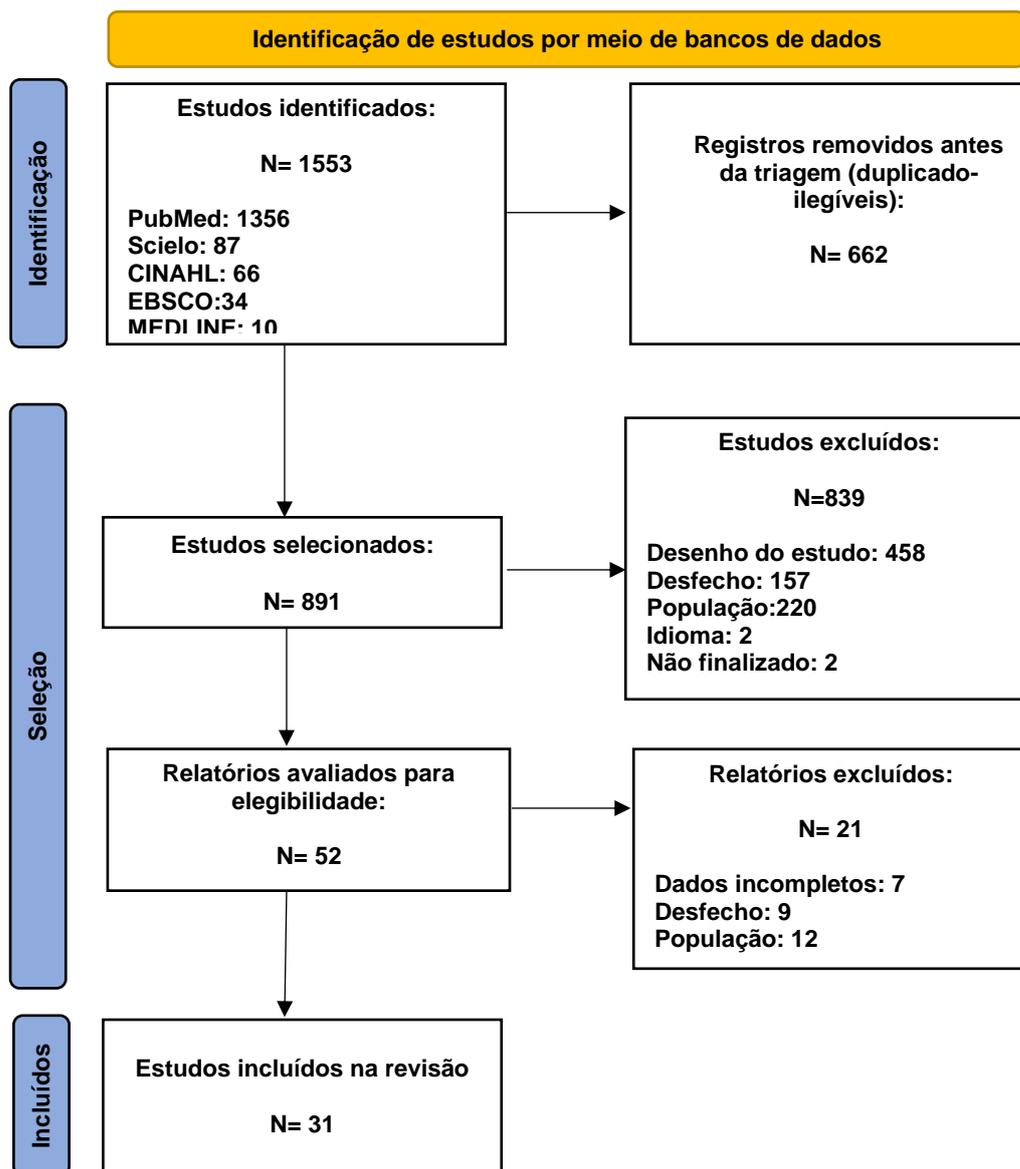


Figura 1. Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão

A tabela 1 mostra os estudos incluídos nesta revisão com base no ano de publicação e testes de capacidade funcional incluídos nas avaliações físicas de cada um. Dos 31 estudos incluídos, além da avaliação física com testes de capacidade funcional, quatorze também realizaram aplicação de questionários para obter informações relacionadas à saúde física dos participantes. Independente do teste utilizado, os transplantados renais apresentaram desempenho inferior à população saudável.

Tabela 1. Testes utilizados, ano e local de publicação dos estudos incluídos.

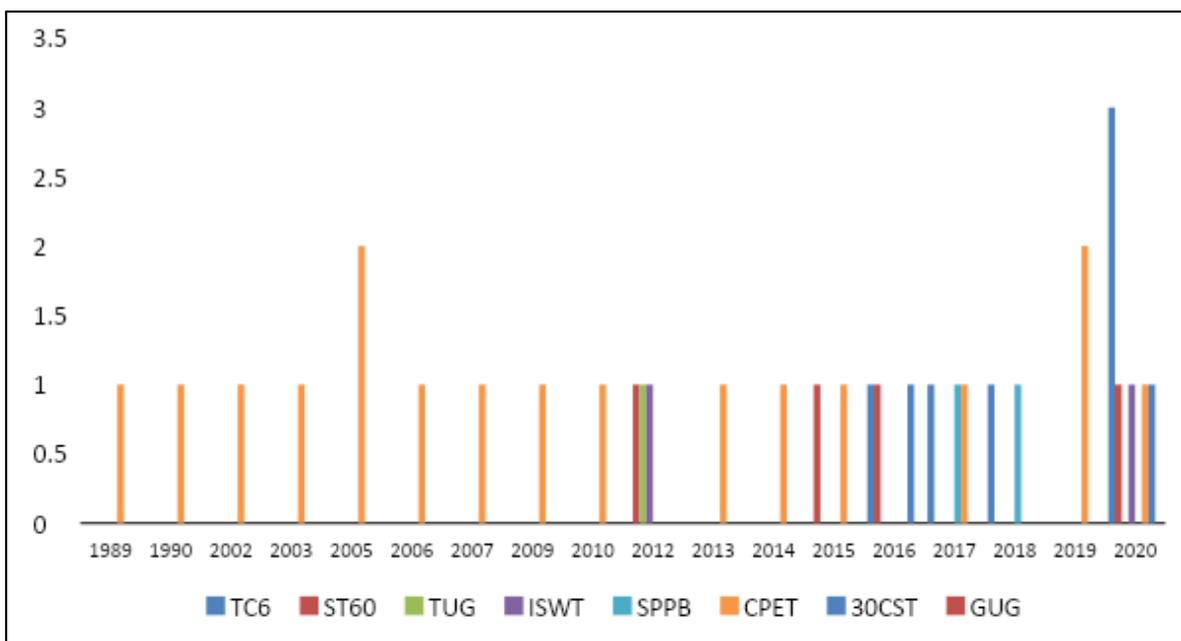
Estudo	Ano de publicação	País de publicação	Idade (média e DP)	Teste realizado
Sanchez S.H. et al	2021	Espanha/Suécia	49,7 ± 9,6	TC6, STS60
Silva-Filho A. et al	2021	Brasil	35,5 ± 7,5	TC6
Melo P.M. et al	2020	Brasil	38,5 ± 20,5	TC6
Wesolowska G.K. et al	2020	Polônia	35 ± 6,7	TC6, 30CST
Lim K. et al	2020	Reino Unido	43,1 ± 14,2	CPET
Hadjiioannou I. et al	2020	Reino Unido	56,3 ± 10,5	STS60, ISWT
Senthil-Kumar T.G. et al	2020	Índia	36,24 ± 8,66	TC6
Angell J. et al	2019	Reino Unido	46 ± 24,5	CPET
Barroso R. et al	2019	Brasil	42 ± 14	CPET
Rossi A.P. et al	2018	Itália	56,15 ± 17,21	SPPB
Campanati-Palhares, L. et al	2018	Brasil	47,2 ± 10,2	TC6
Onofre T. et al	2017	Brasil	37,0 ± 9,2	TC6
Lorenz E.C. et al	2017	EUA	51,2 ± 15,1	SPPB
O'Connor, E.M. et al	2017	Reino Unido	51,8 ± 12,5	CPET
Sanchez S.H. et al	2016	Espanha/Suécia	54,6 ± 10,6	TC6, STS60, GUG
Chan W. et al	2016	Reino Unido	46 ± 14	CPET
Galanti, G. et al	2016	Itália	51,6 ± 6,2	CPET

Greenwood, S.A. et al	2015	Reino Unido	52,05 ± 13,15	STS60, CPET
Riess, K.J. et al	2014	Canada	53,6 ± 15,5	CPTE
Kouidi, E. et al	2013	Grécia	52,25 ± 5,75	CPET
Greenwood S.A. et al	2012	Reino Unido	50,75 ± 13,41	STS60, TUG, ISWT
Romano, G. et al	2010	Itália	52 ± 4	CPET
Zakliczynski M. et al	2009	Polônia	43,3 ± 11	CPET
van den Ham E.C. et al	2007	Holanda	52,1 ± 10,3	CPET
Armstrong K. et al	2006	Austrália	52,6 ± 9,5	CPET
Richard R. et al	2005	França	36,3 ± 5,1	CPTE
van den Ham, E.C. et al	2005	Holanda	52,3 ± 10,4	CPET
Painter, P.L. et al	2003	EUA	65	CPTE
Painter, P.L. et al	2002	EUA	40,75 ± 13,65	CPTE
Kempeneers G. et al	1990	África do Sul	33,4 ± 9,9	CPTE
Clyne N. et al	1989	Suécia	41 ± 9,82	CPTE

TC6 – Teste da caminhada de 6 minutos; STS – Sit to Stand 60 segundos; TUG – Timed up and Go; ISWT – Incremental Shuttle Walk Test; SPPB – Short Physical Performance Battery; CPET – Cardiopulmonary Exercise Test; 30CST– Chair Stand Test 30 segundos; GUG – Get Up and Go; DP: Desvio padrão.

Cinco estudos avaliaram a capacidade funcional pré e pós-transplante renal e dezoito avaliaram a capacidade funcional após algum protocolo de reabilitação física, destes, sete eram estudos randomizados e quatorze não randomizados. Dos dez estudos observacionais, oito eram caso controle e dois estudos de coorte. A maioria dos estudos utilizaram o CPET (49%)

como instrumento de avaliação da capacidade funcional seguido por TC6 (21%), STS60 (13%), SPPB (5%), ISWT (5%), TUG (3%), GUG (3%) e 30CST (3%) (figura 5). 67,74% dos estudos foram publicados nos últimos 10 anos, sendo que só há estudos que não utilizaram o CPET como principal ferramenta de avaliação da capacidade funcional nesse período (figura 2 e figura 3).



TC6 – Teste da caminhada de 6 minutos; STS – Sit to Stand 60 segundos; TUG – Timed up and Go; ISWT – Incremental Shuttle Walk Test; SPPB – Short Physical Performance Battery; CPET – Cardiopulmonary Exercise Test; 30CST– Chair Stand Test 30 segundos; GUG – Get Up and Go.

Figura 2. Distribuição do uso dos testes de capacidade funcional no período de tempo incluído na revisão (1989-2021)

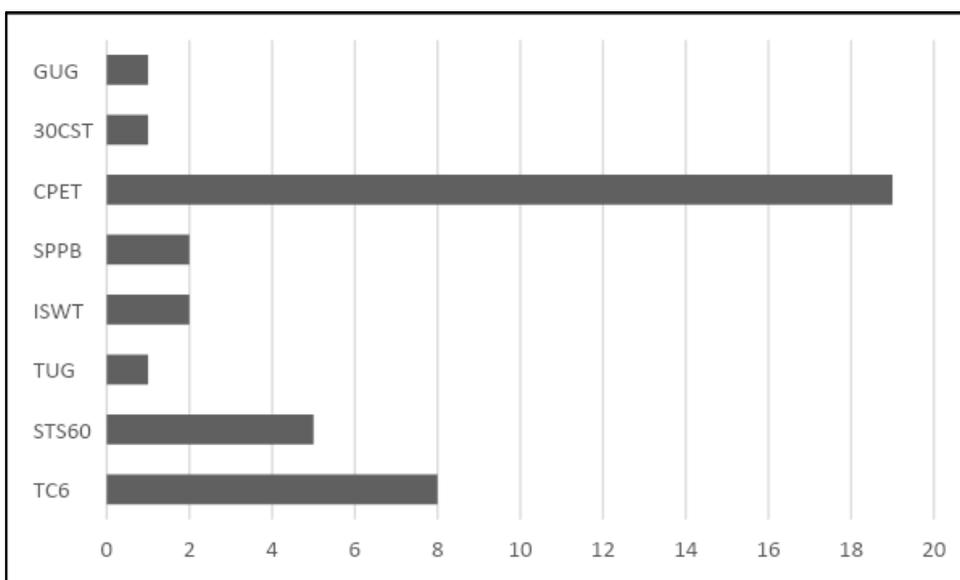


Figura 3. Comparação da frequência de uso entre os testes de avaliação da capacidade funcional.

O risco de viés está descrito nas figuras 2, 3 e 4, apresentando os resultados para estudos randomizados, não randomizados e observacionais respectivamente. Dos sete estudos randomizados avaliados pela RoB 2 (figura 4), nenhum estudo apresentou risco relacionado ao processo de cegamento nem em relação a reportar os dados obtidos. No domínio dois, cinco estudos apresentaram Alto Risco de viés e dois Baixo Risco. No domínio quatro, um estudo apresentou Moderado Risco, um apresentou Alto Risco e os demais apresentaram Baixo Risco de viés. No quinto domínio, um estudo apresentou Baixo Risco de viés e os demais Moderado Risco. Na análise geral nenhum estudo apresentou Baixo Risco de viés, sendo dois classificados na visão geral como Moderado Risco de viés e cinco como Alto Risco de viés.

	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Visão Geral</u>
Onofre T; et al						
Kouidi E; et al						
Sentil-Kumar TG; et al						
Painter PL; et al						
Sanchés SH;; et al;						
Greenwood SA; et al						
O'Conner EM; et al						

D1 - Processo de Randomização; D2 - Desvios das intervenções pretendidas; D3 - Dados de resultados ausentes; D4 - Medição do resultado; D5 – Seleção do resultado relatado.

Baixo Risco Algumas preocupações Alto Risco

Figura 4. Resumo do julgamento de risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

A ROBINS I (figura 5), utilizada para avaliar 14 estudos, identificou no domínio um, um estudo com Baixo Risco, nove com Moderado Risco e

quatro com Alto Risco de viés. No domínio dois foram seis com Baixo Risco, sete com Moderado Risco e um com Alto Risco. No domínio três, onze estudos apresentaram Baixo Risco de viés e três Moderado Risco e no quarto domínio, quatorze apresentaram Baixo Risco de viés e dois Moderado Risco. Nos domínios três e quatro não foram identificados estudos com Alto Risco de viés. Nos domínios cinco, seis e sete, foram identificados dez, sete e nove estudos com Baixo Risco de viés, três, quatro e quatro com Moderado Risco de viés e um, três e um com Alto Risco de viés respectivamente. Na visão geral um estudo apresentou Baixo Risco de viés, nove Moderado Risco de viés e quatro Alto Risco de viés.

	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>D6</u>	<u>D7</u>	<u>Visão Geral</u>
Silva-Filho A; et al;	!	!	+	+	+	-	!	-
Marinho PÉM; et al	!	+	!	+	-	-	!	-
Angell J; et al	+	+	+	+	+	+	+	+
Barroso R; et al	-	-	+	!	+	-	-	-
Campanati-Palhares, L; et al;	!	+	+	+	+	+	+	!
Lorenz, EC; et al	+	+	+	+	!	+	+	!
Galanti, G; et al	+	+	!	+	+	+	+	!
Riess, KJ; et al	+	+	+	!	+	+	+	!
Greenwood SA; et al	!	!	+	+	+	+	+	!
Romano, G; et al	!	!	+	+	+	!	+	!
van den Ham EC; et al	+	!	!	+	+	!	+	!
Richard R; et al	!	-	+	+	!	!	!	-
Kempeneers G; et al	+	+	+	+	!	!	!	!
Clyne N; et al	!	+	+	+	+	+	+	!

D1 –Viés de confusão; D2 – Viés na seleção dos participantes do estudo; D3 – Viés na classificação das intervenções; D4 – Viés devido a desvios das intervenções pretendidas; D5 – Viés devido à falta de dados; D6 - Viés na medição dos resultados; D7 - Viés na seleção do resultado relatado.

● Baixo Risco ● Algumas preocupações ● Alto Risco

Figura 5. Resumo do julgamento de risco de viés dos ensaios clínicos não randomizados incluídos.

O risco de viés dos 10 estudos observacionais incluídos na revisão foi feito pela Newcastle Ottawa Scale (figura 6). No domínio 3 apenas um estudo foi classificado com apenas uma estrela, todos os demais com duas estrelas. O pior desempenho foi na primeira categoria do terceiro domínio, tendo apenas dois estudos recebido estrelas. Os melhores resultados foram na segunda categoria do terceiro domínio e primeira categoria do primeiro domínio, tendo dez estudos e nove estudos recebido estrelas respectivamente. Na segunda e quarta categoria do primeiro domínio, sete estudos receberam estrelas e na terceira categoria do primeiro domínio e terceiro domínio cinco estudos receberam estrelas em cada. Nenhum estudo apresentou Alto Risco de viés, quatro estudos apresentaram Baixo Risco de viés e seis apresentaram Moderado Risco de viés.

	D1				D2	D3			Visão geral
	☆	☆	☆	☆	☆☆	☆	☆	☆	
Wesolowska G.K. et al	☆	☆			☆☆		☆		5 ☆
Lim K. et al	☆		☆	☆	☆☆	☆	☆	☆	8 ☆
Hadjiioannou I et al	☆	☆			☆☆		☆	☆	6 ☆
Rossi AP et al	☆	☆			☆☆		☆	☆	6 ☆
Sánchez SH et al	☆	☆	☆	☆	☆☆		☆		7 ☆
Chan W et al	☆	☆	☆	☆	☆☆		☆		7 ☆
Zakliczynski, M. et al			☆	☆		☆	☆	☆	5 ☆
Armstrong K. et al	☆	☆		☆	☆☆		☆		6 ☆
van den Ham, E. C. H. et al	☆	☆	☆	☆	☆☆		☆		7 ☆
Painter P. L. et al	☆			☆	☆		☆	☆	5 ☆

D1 –Seleção, D2 –Comparabilidade, D3 –Exposição/Desfecho
 ☆ Baixo risco de viés ☆ Moderado risco de viés ☆ Alto risco de viés

Figura 6. Resumo do julgamento de risco de viés dos estudos observacionais incluídos.

Avaliações adicionais que foram realizadas com o objetivo de avaliar algum aspecto a capacidade física dos pacientes transplantados foram incluídos na Tabela 2.

Tabela 2. Avaliações complementares

Avaliações complementares	N. de estudos utilizando cada avaliação complementar
IMC	18
PWV	2
VFC	2
FM	16
Peso	2
ECO	3
Questionário/Escala	11

IMC: Índice de massa corporal; PWV: *Pulse wave Velocity*; VFC: Variabilidade da frequência cardíaca; FM: Força muscular; ECO: Ecocardiograma.

5. Discussão

Essa é a primeira revisão sistemática com o objetivo de identificar a variedade de testes já utilizada para avaliar a capacidade funcional de transplantados renais e a qualidade metodológica de tais estudos. Houve uma grande heterogeneidade relacionada ao objetivo do uso de cada teste de avaliação da capacidade funcional do transplantado renal nos estudos incluídos nessa revisão, porém nenhum estudo tinha como intuito avaliar a acurácia diagnóstica ou as propriedades psicométricas dos testes da população transplantada renal.

O principal objetivo ao se realizar testes de capacidade funcional, independente da população, é identificar se alguma condição existe ou não, para que dessa forma possa-se realizar, ou não, algum tratamento/estratégia de cuidados de saúde. Ao realizar tais testes, é importante que os avaliadores tenham em mente se os mesmos conseguem realizar o diagnóstico da condição dos pacientes, se há diferentes níveis a serem identificados e se o teste é capaz de fazer isso, se o teste é reprodutível e pode ser interpretado de forma segura na sua prática clínica, se o teste irá interferir na forma de tratar o doente, se o teste é benéfico ou não para os doentes e se traz algum risco. Dessa forma a escolha do teste ao qual se irá submeter os indivíduos, deve ser feita cuidadosamente.^{56, 57, 58}

Os estudos de avaliação da capacidade funcional podem trazer informações que permitem identificar o que traria maior benefício ao paciente relacionado à sua saúde física, podendo auxiliar a tomada de decisão sobre a incorporação ou exclusão de terapêuticas na atenção à saúde dos transplantados. Entretanto, dependendo da metodologia utilizada nas avaliações, os resultados podem variar amplamente e junto às diferentes informações obtidas com cada teste, não contribuir para o objetivo de auxiliar na tomada de decisões, podendo ao contrário, confundir os clínicos, gerando maiores dúvidas. Sendo assim, identificar quais testes são utilizados, pode auxiliar na padronização dos métodos utilizados nas avaliações do transplantados renais e aumentar a qualidade dos estudos, reduzir a variabilidade entre os testes utilizados nas pesquisas e produzir resultados

mais confiáveis.^{59 60} Outro ponto importante seria a validação dos testes nessa população. Estudos que já realizaram a validação de testes de capacidade funcional em diferentes populações é um exemplo de como é importante o conhecimento sobre como determinada população se comporta em determinada avaliação, trazendo grandes benefícios para essas áreas de pesquisa. Além da validação, avaliar a reprodutibilidade e confiabilidade dos testes também é importante como já demonstrado em outras populações, como é o caso do *Incremental Shuttle Walk Test* (ISWT) para asmáticos e obesos.^{61,62}

Atualmente encontram-se uma ampla variedade de testes utilizados para avaliação dos pacientes doentes renais em todo seu espectro, porém não há estudos que realizaram a validação desses testes na população transplantada e nem estudos relacionados à avaliação da acurácia dessas ferramentas no que se refere à qualidade dos testes de campo com intuito de expor a capacidade funcional dessa população de forma segura. Os estudos direcionados especificamente aos pacientes transplantados renais, em sua maioria tendem a investigar o risco cardiovascular dessa população, optando pela realização do teste ergométrico/cardiopulmonar, demonstrando assim que a avaliação da capacidade funcional dos transplantados não é rotineira na maior parte do tempo, apesar da sua importância para saúde desses indivíduos.

Por estar relacionado principalmente a obtenção de informações referentes ao risco cardiovascular e não a capacidade funcional em transplantados ou o acompanhamento em programas de reabilitação, pode-se explicar até certo ponto o porquê do principal teste utilizado ao longo do tempo ser o teste cardioespirométrico (CPET). No que se refere aos demais testes de campo, a aplicação destes está relacionada principalmente a prescrição de atividade física e acompanhamento em programas de reabilitação. É importante salientar que ter essas ferramentas sendo utilizadas a cada dia mais, já uma grande oportunidade de acompanhar e tratar de forma mais efetiva às comorbidades relacionadas à DRC e ao transplante renal, mas ainda faltam estudos que avaliem como esses pacientes respondem aos testes, se o tempo de transplante interfere nesse desempenho e principalmente se alguma

forma de avaliação é superior à outra. Ao identificar oito diferentes testes (TC6, ISWT, TUG, GUG, 30CST, STS60, SPPB e CPET) sendo utilizados podemos perceber a necessidade de maior qualidade nas avaliações, padronização e entendimento sobre o comportamento desses pacientes nos testes a que são submetidos.

Avaliações complementares também são importantes no transplantado renal, visto que há diversos fatores de risco que agravam a saúde cardiovascular desses doentes. A avaliação do Índice de Massa Corporal (IMC),^{63, 64, 65, 66} do peso,^{67,68} da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC),⁶⁹ da *Pulse Wave Velocity* (PWV),^{68, 70} e do Ecocardiograma (ECO),^{63, 64} foi adicionada nos estudos incluídos nesta revisão dando maior qualidade aos resultados obtidos pelo CPET em relação ao risco cardiovascular. Em relação aos estudos que incluíram o CPET com o intuito de prescrever atividade física ou incluir os pacientes em programas de reabilitação física, avaliações adicionais e mostram a preocupação principalmente em relação à sarcopenia, tendo como avaliações completares em sua maioria o IMC,^{71, 72, 73, 74, 75,76} e força muscular (FM).^{72, 73, 74, 75,76, 77, 78,79} Esse achado é interessante por expor a fragilidade muscular a qual esses pacientes estão submetidos e o quanto é importante se considerar essa condição ao prescrever exercícios para transplantados. Apenas dois estudos não utilizaram nenhuma das formas completares descritas anteriormente para avaliação do transplantado optando pelo uso do CPET.^{80, 81}

Nos estudos que utilizaram testes que não fossem o CPET como forma de avaliar a capacidade funcional, sempre houve uma avaliação complementar, variando entre avaliação da FM,^{82, 83, 84, 85, 86, 87} IMC,^{83, 84, 85, 87, 88, 89, 90, 91} algum questionário ou escala relacionado à saúde física do paciente,^{82, 87, 89, 90, 92} e VFC.⁹³ Ou seja, além de maior volume de estudos que realizam avaliação da capacidade funcional dos transplantados, na última década também aconteceram avaliações mais completas, com foco nos prejuízos e fragilidades musculares dos transplantados.

Não é recente que já se conhece os efeitos benéficos da atividade física em transplantados, principalmente relacionado à melhora da qualidade de vida, mesmo nos casos em que não foi possível observar efeitos da prática de

atividade física na função renal e na síndrome metabólica, porém mesmo nesses estudos ainda há necessidade de melhorias na forma que esses pacientes são avaliados, para que dessa forma os estudos tenham resultados com maior qualidade. ⁹⁴

A importância de avaliar a capacidade funcional de transplantados vai além do risco cardiovascular e do acompanhamento em programas de reabilitação. Um estudo mostrou que transplantados renais com baixa capacidade funcional podem ter taxas mais altas da utilização de sistemas de saúde em compacto com transplantados com maior capacidade funcional, além de maior tempo de internação em casos de hospitalização. ⁹⁵ Além disso, baixa capacidade funcional também está associada ao maior risco de mortalidade pós-transplante renal. ⁹⁶ Alguns estudos sugerem que os testes de capacidade funcional, principalmente aqueles que avaliam o equilíbrio e a saúde físico autor relatada, podem ser úteis na identificação de pacientes transplantados que necessitam de vigilância e apoio intensificados após transplantes. ^{82, 97}

Em todos os estudos, pacientes transplantados renais apresentaram desempenho abaixo da população saudável. Apesar dessa informação, não foi possível que identificássemos se o desempenho desses pacientes é máximo ou submáximo nos testes de campo, como no ISWT que já é considerado um teste máximo em populações específicas. ⁹⁸

O motivo da escolha de cada teste nos estudos incluídos nessa revisão não é claro, tornando difícil avaliar formular um sistema lógico para escolha de cada forma de avaliação. Percebe-se que a facilidade da aplicação dos testes de campo, contribuiu muito para o aumento no uso desses testes ao longo dos últimos dez anos. Além disso, o número de pacientes transplantados também vem aumentando significativamente com o passar do tempo, tornando mais necessário formas alternativas de avaliar a capacidade funcional do que apenas com o uso do CPET. Os testes de campo apresentam uma maior facilidade e custo reduzido na aplicação, facilitando a prática clínica, e informações precisas sobre o desempenho do transplantado nesses testes podem trazer benefícios não apenas para a saúde dos pacientes, mas também para a pesquisa clínica.

A principal limitação dessa revisão foi não ser possível incluir a avaliação da utilização de questionários e escalas relacionadas a capacidade funcional e atividade física, que são muito utilizadas na população dialítica e conseqüentemente também tem sido utilizada em transplantados.

6. Considerações finais

Avaliar capacidade funcional em transplantados renais tem se tornado mais frequente na última década com a utilização de diversos testes para tal. Estudos de intenção de avaliar risco cardiovascular têm optado pela utilização do CPET enquanto que os demais testes estão mais relacionados às avaliações pós-transplante renal e após protocolos de reabilitação física. Independente da forma de avaliação optada, os transplantes renais apresentam redução da capacidade funcional, demonstrando mais uma vez a importância da atenção à saúde física dessa população. Não haver um consenso sobre como deveria ser a avaliação desses pacientes é uma limitação para pesquisa e para prática clínica, considerando que estudos de acurácia diagnósticas dos testes e de avaliações psicométricas não estão disponíveis. Formas complementares de avaliar a capacidade funcional e risco cardiovascular estão presentes na maioria dos estudos e se mostram importantes para aumentar a qualidade das avaliações dos transplantados, principalmente no que se refere a força muscular e % de massa muscular e % gordura corporal. Futuras pesquisas devem focar na resolução dessas problemáticas.

Além disso, a qualidade dos estudos observacionais apresentou melhor resultado ao se comparar com estudos de intervenção, sendo em alguns casos a limitação relacionada à forma de avaliação da capacidade funcional utilizada.

7. Referências

1. World Health Organization. The Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach. World Health Organization; 2007. Available from: http://www.who.int/gard/publications/GARD_Manual/index.html.
2. Strong K, Mathers C, Leeder S, Beaglehole R. Preventing chronic diseases: how many lives can we save? *The Lancet*. 2005;366 (9496):1578 - 82.
3. United States Renal Data System. 2020 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2020.
4. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012 Jan 14;379(9811): 165-80. Doi: 10.1016/S0140-6736(11)60178-5. Epub 2011 Aug 15. PMID: 21840587.
5. Guillermo Garcia-Garcia, Kunitoshi Iseki, Zuo Li, Saraladevi Naicker, Brett Plattner, Rajiv Saran, Angela Yee-Moon Wang, Chih-Wei Yang. .Chronic kidney disease: global dimension and perspectives Vivekanand Jha 1, *Lancet*. 2013 Jul 20;382(9888):260-72. Doi: 0.1016/S0140-6736(13)60687-X. Epub 2013 May 31
6. Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen SC. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2015 Jun;5(1):2-7. Doi: 10.1038/kisup.2015.2. PMID: 26097778; PMCID: PMC4455192.
7. United States Renal Data System. 2020 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2020.
8. Thomas et al, 2015 [Thomas, B., Wulf, S., Bikbov, B., Perico, N., Cortinovia, M., Courville de Vaccaro, K., Flaxman, A., Peterson, H., Delossantos, A., Haring, D., Mehrotra, R., Himmelfarb, J., Giuseppe, R., Murray, C., Naghavi, M.

(2015). Maintenance Dialysis throughout the World in Years 1990 and 2010. *J Am Soc Nephrol*, 26(11):2621-33.

9. Wetmore JB, Collins AJ. Meeting the World's Need for Maintenance Dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Nov;26(11):2601-3. Doi: 10.1681/ASN.2015060660. Epub 2015 Jul 24. PMID: 26209713; PMCID: PMC4625689.

10. João Egidio Romão Junior Diretrizes Clínicas Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação, *J. Bras. Nefrol*. 2004;26(3 suppl. 1):1-3.

11. Bastos MG, Kirsztajn GM. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. *J Bras Nefrol* 2011; 33(1): 93-108. <http://doi.org/10.1590/S0101-28002011000100013>.

12. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bhave N, Bragg-Greshman J, et al. US Renal Data System 2017 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2018; 71(3 Supl. 1): A7. <http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.01.002>

13. Brasil. Ministério de Saúde. Departamento de Análise de Situações de Saúde. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de Trabalho e Rendimento. Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde. Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas: Brasil, Grandes Regiões e Unidades de Federação. Rio de Janeiro; 2014.

14. Vest BM, York TR, Sand J, Fox CH, Kahn LS. Chronic Kidney Disease Guideline Implementation in Primary Care: A Qualitative Report from the Translate CKD Study. *J Am Board Fam Med*. 2015 Sep-Oct;28(5):624-31. doi: 10.3122/jabfm.2015.05.150070. PMID: 26355134; PMCID: PMC4815897.

15. Gambaro G, Yabarek T, Graziani MS, Gemelli A, Abaterusso C, Frigo AC, et al. INCIPE Study Group. Prevalence of CKD in northeastern Italy: results of the INCIPE study and comparison with NHAMES. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(11): 1946-53. <http://doi.org/10.2215/CJN.02400310>

16. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD 2008). Um panorama de saúde no Brasil: acesso e utilização dos serviços, condições de saúde: 2008. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2010.
17. Murphy D, McCulloch CE, Lin F, Banerje T, BraggGresham JL, Eberhardt MS, et al. Trends in Prevalence of Chronic Kidney Disease in United States. *Ann Intern Med* 2016; 165(7): 473-81. <http://doi.org/10.7326/M16-0273>
18. Collins A, Foley RN, Gilbertson DT, Chen S-C. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* 2015; 5(1): 2-7. <http://doi.org/10.1038/kisup.2015.2>
19. Stevens PE, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* 2013; 158(11): 825-30. <http://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007>.
20. Universidade Federal do Maranhão. UNA-SUS/UFMA. Modalidades de terapia renal substitutiva: hemodiálise e diálise peritoneal. São Luís, 2016.
21. Neri M, Villa G, Garzotto F, Bagshaw S, Bellomo R, Cerda J, Ferrari F, Guggia S, Joannidis M, Kellum J, Kim JC, Mehta RL, Ricci Z, Trevisani A, Marafon S, Clark WR, Vincent JL, Ronco C; Nomenclature Standardization Initiative (NSI) alliance. Nomenclature for renal replacement therapy in acute kidney injury: basic principles. *Crit Care*. 2016 Oct 10;20(1):318. doi: 10.1186/s13054-016-1489-9. PMID: 27719682; PMCID: PMC5056503.
22. Neri M, Villa G, Garzotto F, Bagshaw S, Bellomo R, Cerda J, Ferrari F, Guggia S, Joannidis M, Kellum J, Kim JC, Mehta RL, Ricci Z, Trevisani A, Marafon S, Clark WR, Vincent JL, Ronco C; Nomenclature Standardization Initiative (NSI) alliance. Nomenclature for renal replacement therapy in acute kidney injury: basic principles. *Crit Care*. 2016 Oct 10;20(1):318. doi: 10.1186/s13054-016-1489-9. PMID: 27719682; PMCID: PMC5056503.

23. Daugirdas JT, Blake PG, Ing, TS. Manual de Diálise. 3a. ed. Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica LTDA, 2003.
24. Mehrotra R, Chiu YW, Kalantar-Zadeh K, Bargman J, Vonesh E. Similar outcomes with hemodialysis and peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease. *Arch Intern Med.* 2011 Jan 24;171(2):110-8. doi: 10.1001/archinternmed.2010.352. Epub 2010 Sep 27. PMID: 20876398.
25. Universidade Federal do Maranhão. UNA-SUS/UFMA. Modalidades de terapia renal: Transplante Renal. São Luís, 2016.
26. Pestana JM. Clinical outcomes of 11,436 kidney transplants performed in a single center - Hospital do Rim. *J Bras Nefrol.* 2017 Jul-Sep;39(3):287-295. English, Portuguese. Doi: 10.5935/0101-2800.20170043. Epub 2017 Aug 28. PMID: 28902233.
27. Noronha IL, Ferraz AS, Silva Filho AP, Saitovich D, Carvalho DBM, Paula FJ, Campos H, Ianhez. L. E., Garcia VD. Transplante renal: manuseio do doador e receptor. In: Projeto Diretrizes. São Paulo: AMB/CFM; 2006.
28. Bouquegneau A, Salam S, Delanaye P, Eastell R, Khwaja A. Bone Disease after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Jul 7;11(7):1282-96. Doi: 10.2215/CJN.11371015. Epub 2016 Feb 15. PMID: 26912549; PMCID: PMC4934848.
29. Au E, Wong G, Chapman JR. Cancer in kidney transplant recipients. *Nat Rev Nephrol.* 2018 Aug;14(8):508-520. Doi: 10.1038/s41581-018-0022-6. PMID: 29802400.
30. Nanmoku K, Kawabata N, Kinoshita Y, Shinzato T, Kubo T, Shimizu T, Yagisawa T. Deterioration of presarcopenia and its risk factors following kidney transplantation. *Clin Exp Nephrol.* 2020 Apr;24(4):379-383. doi: 10.1007/s10157-019-01835-1. Epub 2019 Dec 26. PMID: 31875933.
31. Terjimanian MN, Underwood PW, Cron DC, Augustine JJ, Noon KA, Cote DR, et al. Morphometric age and survival following kidney transplantation. *Clin Transpl.* 2017;31(10).

32. Vallance JK, Johnson ST, Thompson S, et al. Prevalence and correlates of accelerometer-based physical activity and sedentary time among kidney transplant recipients. *Can J Kidney Health Dis* 2019; 6:2054358119882658. 56.
- Chan W, Chin SH, Whittaker AC, et al. The associations of muscle strength, muscle mass, and adiposity with clinical outcomes and quality of life in prevalent kidney transplant recipients. *J Ren Nutr* 2019; 29:536–547.
- 33 Wołoszyk P, Małgorzewicz S, Chamienia A, Dębska-Ślizień A. Obesity After Successful Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2020 Oct;52(8):2352-2356. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.02.091. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32360039.
34. Reese PP, Bloom RD, Shults J, et al. Functional status and survival after kidney transplantation. *Transplantation.* 2014;97:189-195.
35. Rozenberg D, Mathur S, Herridge M, et al. Thoracic muscle cross-sectional area is associated with hospital length of stay post lung transplantation: a retrospective cohort study. *Transpl Int.* 2017;30:713-724.
36. Nastasi AJ, McAdams-DeMarco MA, Schrack J, et al. Pre-kidney transplant lower extremity impairment and post-transplant mortality. *Am J Transplant.* 2018;18:189-196.
37. Kobashigawa, J, Dadhania, D, Bhorade, S, et al. Report from the American Society of Transplantation on frailty in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2019; 19: 984– 994. <https://doi.org/10.1111/ajt.15198>.
38. Painter PL, Hector L, Ray K, Lynes L, Dibble S, Paul SM, Tomlanovich SL, Ascher NL. A randomized trial of exercise training after renal transplantation. *Transplantation.* 2002 Jul 15; 74(1):42-8.
39. Painter P. Exercise following organ transplantation: A critical part of the routine post-transplant care. *Ann Transplant.* 2005;10(4):28-30. PMID: 17037085.
40. Roi GS, Mosconi G, Capelli I, Cuna V, Persici E, Parigino M, Pisoni D, Todeschini P, Costa AN, Stefoni S. Alpine skiing and anaerobic performance in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc.* 2010 May; 42(4):1029-31.

41. Clunk JM, Lin CY, Curtis JJ. Variables affecting weight gain in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2001 Aug; 38(2):349-53.
42. McAdams-DeMarco MA, Law A, Garonzik-Wang JM, et al. Activity of daily living disability and dialysis mortality: better prediction using metrics of aging. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:1981-1982.
43. Harhay MN, Hill AS, Wang W, et al. Measures of global health status on dialysis signal early rehospitalization risk after kidney transplantation. *PLoS ONE.* 2016;11:e0156532.
44. Painter P. Physical functioning in end-stage renal disease patients: Update 2005. *Hemodial Int* 2005;9:218-35.
45. Metra M, Cannella G, La Canna G, et al. Improvement in exercise capacity after correction of anemia in patients with end-stage renal failure. *Am J Cardiol* 1991;68:1060-6.
46. Adams GR, Vaziri ND. Skeletal muscle dysfunction in chronic renal failure: Effects of exercise. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290:F753-61.
47. Slade SC, Dionne CE, Underwood M, Buchbinder R. Consensus on Exercise Reporting Template (CERT): Explanation and Elaboration Statement. *Br J Sports Med* 2016; 50:1428-37.
48. Chan W, Jones D, Bosch JA, et al. Cardiovascular, muscular and perceptual contributions to physical fatigue in prevalent kidney transplant recipients. *Transpl Int* 2016;29:338- 51.
49. Klaassen G, Zelle DM, Navis GJ, et al. Lifestyle intervention to improve quality of life and prevent weight gain after renal transplantation: Design of the Active Care after Transplantation (ACT) randomized controlled trial. *BMC Nephrol* 2017;18:296.
50. Akbar SA, Jafri SZ, Amendola MA, Madrazo BL, Salem R, Bis KG. Complications of renal transplantation. *Radiographics* 2005;25:1335- 56.
51. Yang D, Robinson L, Selinski C, Bajakian T, Mejia C, Harhay MN. Physical Function in Kidney Transplantation: Current Knowledge and Future Directions.

Curr Transplant Rep. 2020 Jun;7(2):46-55. doi: 10.1007/s40472-020-00271-5. Epub 2020 May 2. PMID: 33457184; PMCID: PMC7810339.

52. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med* 18(3): e1003583. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003583>.

53. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.

54. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JPT. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ* 2016; 355; i4919; doi: 10.1136/bmj.i4919.

55. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. 2013. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

56. Doust JA, Pietrzak E, Sanders S, et al. Identifying studies for systematic reviews of diagnostic tests was difficult due to the poor sensitivity and precision of methodologic filters and the lack of information in the abstract. *J Clin Epidemiol* 2005;58:444–9.

57. Guyatt G, Rennie D, Meade MO, et al. *Users' guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice*. 2nd edn. New York, NY: McGraw-Hill Education, 2008.

58. Reiman, M. P., Goode, A. P., Cook, C. E., Hölmich, P., & Thorborg, K. (2014). Diagnostic accuracy of clinical tests for the diagnosis of hip femoroacetabular impingement/labral tear: a systematic review with meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, 49(12), 811–811. doi:10.1136/bjsports-2014-094302.
59. Pires GB, Sampaio LM. Validação do teste Grocery Shelving Task em mulheres submetidas a cirurgia de câncer de mama. Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação) - Universidade Nove de Julho. 2018.
60. Bellet RN, Adams L, Morris NR. The 6-minute walk test in outpatient cardiac rehabilitation: validity, reliability and responsiveness--a systematic review. *Physiotherapy*. 2012 Dec;98(4):277-86. doi: 10.1016/j.physio.2011.11.003. Epub 2012 May 16. PMID: 23122432.
61. Peixoto-Souza FS, Sampaio LM, de Campos EC, Cangussu Barbalho-Moulim M, Nascimento de Araujo P, Laurino Neto RM, Arena R, Costa D. Reproducibility of the incremental shuttle walk test for women with morbid obesity. *Physiother Theory Pract*. 2015;31(6):428-32. doi: 10.3109/09593985.2015.1010242. Epub 2015 Feb 19. PMID: 25693909.
62. Costa IP, Dal Corso S, Borghi-Silva A, Peixoto F, Stirbulov R, Arena R, Cahalin LP, Malosá Sampaio LM. Reliability of the Shuttle Walk Test With Controlled Incremental Velocity in Patients With Difficult-to-Control Asthma. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2018 Jan;38(1):54-57. doi: 10.1097/HCR.0000000000000286. PMID: 28885280.
63. Armstrong K, Rakhit D, Jeffriess L, Johnson D, Leano R, Prins J, Garske L, Marwick T, Isbel N. Cardiorespiratory fitness is related to physical inactivity, metabolic risk factors, and atherosclerotic burden in glucose-intolerant renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Nov;1(6):1275-83. doi: 10.2215/CJN.00210106. Epub 2006 Oct 4. PMID: 17699359.
64. Lim K, Ting SMS, Hamborg T, McGregor G, Oxborough D, Tomkins C, Xu D, Thadhani R, Lewis G, Bland R, Banerjee P, Fletcher S, Krishnan NS, Higgins R, Zehnder D, Hiemstra TF. Cardiovascular Functional Reserve Before and

After Kidney Transplant. *JAMA Cardiol.* 2020 Apr 1;5(4):420-429. doi: 10.1001/jamacardio.2019.5738. PMID: 32022839; PMCID: PMC7042833.

65. Barroso R, Silva-Filho AC, Dias CJ, Soares N Jr, Mostarda A, Azoubel LA, Melo L, Garcia AM, Rodrigues B, Mostarda CT. Effect of exercise training in heart rate variability, anxiety, depression, and sleep quality in kidney recipients: A preliminary study. *J Health Psychol.* 2019 Mar;24(3):299-308. doi: 10.1177/1359105316676329. Epub 2016 Nov 10. PMID: 28810362.

66. Chan W, Jones D, Bosch JA, McPhee J, Crabtree N, McTernan PG, Kaur O, Inston N, Moore S, McClean A, Harper L, Phillips AC, Borrowers R. Cardiovascular, muscular and perceptual contributions to physical fatigue in prevalent kidney transplant recipients. *Transpl Int.* 2016 Mar;29(3):338-51. doi: 10.1111/tri.12727. Epub 2016 Jan 6. PMID: 26614985.

67. Angell J, Dodds N, Darweish-Mednuik AM, Lewis S, Pyke M, Mitchell DC, Hamilton K, White P, Tolchard S. Characterising recovery from renal transplantation and live-related donation using cardiopulmonary exercise testing. *Disabil Rehabil.* 2021 Jun;43(12):1692-1698. doi: 10.1080/09638288.2019.1674387. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31600094.

68. Long-term pulse wave velocity outcomes with aerobic and resistance training in kidney transplant recipients - A pilot randomised controlled trial.

69. Kouidi E, Vergoulas G, Anifanti M, Deligiannis A. A randomized controlled trial of exercise training on cardiovascular and autonomic function among renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 May;28(5):1294-305. doi: 10.1093/ndt/gfs455. Epub 2012 Nov 4. PMID: 23129823.

70. Greenwood SA, Koufaki P, Mercer TH, Rush R, O'Connor E, Tuffnell R, Lindup H, Haggis L, Dew T, Abdunnassir L, Nugent E, Goldsmith D, Macdougall IC. Aerobic or Resistance Training and Pulse Wave Velocity in Kidney Transplant Recipients: A 12-Week Pilot Randomized Controlled Trial (the Exercise in Renal Transplant [ExeRT] Trial). *Am J Kidney Dis.* 2015 Oct;66(4):689-98. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.06.016. Epub 2015 Jul 22. PMID: 26209542.

71. Richard R, Verdier JC, Doutreleau S, Piquard F, Gény B, Rieu M. Exercise limitation in trained heart and kidney transplant recipients: central and peripheral limitations. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Nov;24(11):1774-80. doi: 10.1016/j.healun.2005.03.017. Epub 2005 Aug 19. PMID: 16297781.
72. van den Ham EC, Kooman JP, Schols AM, Nieman FH, Does JD, Akkermans MA, Janssen PP, Gosker HR, Ward KA, MacDonald JH, Christiaans MH, Leunissen KM, van Hooff JP. The functional, metabolic, and anabolic responses to exercise training in renal transplant and hemodialysis patients. *Transplantation*. 2007 Apr 27;83(8):1059-68. doi: 10.1097/01.tp.0000259552.55689.fd. PMID: 17452896.
73. Romano G, Simonella R, Falletti E, Bortolotti N, Deiuri E, Antonutto G, De Vita S, Ferraccioli GF, Montanaro D. Physical training effects in renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 2010 Jul-Aug;24(4):510-4. doi: 10.1111/j.1399-0012.2009.01098.x. PMID: 19788449.
74. van den Ham EC, Kooman JP, Schols AM, Nieman FH, Does JD, Franssen FM, Akkermans MA, Janssen PP, van Hooff JP. Similarities in skeletal muscle strength and exercise capacity between renal transplant and hemodialysis patients. *Am J Transplant*. 2005 Aug;5(8):1957-65. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00944.x. PMID: 15996245.
75. Painter P, Taylor J, Wolcott S, Krasnoff J, Adey D, Tomlanovich S, Stock P, Topp K. Exercise capacity and muscle structure in kidney recipient and twin donor. *Clin Transplant*. 2003 Jun;17(3):225-30. doi: 10.1034/j.1399-0012.2003.00032.x. PMID: 12780672.
76. Galanti G, Stefani L, Mascherini G, Petri C, Corsani I, Francini L, Cattozzo A, Gianassi M, Minetti E, Pacini A, Calà PG. Short-term prospective study of prescribed physical activity in kidney transplant recipients. *Intern Emerg Med*. 2016 Feb;11(1):61-7. doi: 10.1007/s11739-015-1294-5. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26341217.
77. Kempeneers G, Noakes TD, van Zyl-Smit R, Myburgh KH, Lambert M, Adams B, Wiggins T. Skeletal muscle limits the exercise tolerance of renal transplant recipients: effects of a graded exercise training program. *Am J*

Kidney Dis. 1990 Jul;16(1):57-65. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80786-4. PMID: 2368706.

78. Painter PL, Hector L, Ray K, Lynes L, Dibble S, Paul SM, Tomlanovich SL, Ascher NL. A randomized trial of exercise training after renal transplantation. *Transplantation*. 2002 Jul 15;74(1):42-8. doi: 10.1097/00007890-200207150-00008. PMID: 12134097.

79. Riess KJ, Haykowsky M, Lawrance R, Tomczak CR, Welsh R, Lewanczuk R, Tymchak W, Haennel RG, Gourishankar S. Exercise training improves aerobic capacity, muscle strength, and quality of life in renal transplant recipients. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2014 May;39(5):566-71. doi: 10.1139/apnm-2013-0449. Epub 2013 Nov 28. PMID: 24766239.

80. Clyne N, Jogestrand T, Lins LE, Pehrsson SK. Factors influencing physical working capacity in renal transplant patients. *Scand J Urol Nephrol*. 1989;23(2):145-50. doi: 10.3109/00365598909180830. PMID: 2667114.

81. Zakliczynski M, Spiechowicz U, Krynicka A, Trybunia D, Pyka L, Wiecek A, Zembala M. Fluctuations of exercise capacity in patients after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2009 Jan-Feb;41(1):184-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.10.071. PMID: 19249510.

82. Lorenz EC, Cheville AL, Amer H, Kotajarvi BR, Stegall MD, Petterson TM, Kremers WK, Cosio FG, LeBrasseur NK. Relationship between pre-transplant physical function and outcomes after kidney transplant. *Clin Transplant*. 2017 May;31(5):10.1111/ctr.12952. doi: 10.1111/ctr.12952. Epub 2017 Apr 17. Erratum in: *Clin Transplant*. 2017 Aug;31(8): PMID: 28295612; PMCID: PMC5416778.

83. Rossi AP, Zaza G, Zanardo M, Pedelini F, Dalla Verde L, Caletti C, D'Introno A, Lupo A, Zamboni M. Assessment of physical performance and body composition in male renal transplant patients. *J Nephrol*. 2018 Aug;31(4):613-620. doi: 10.1007/s40620-018-0483-5. Epub 2018 Mar 17. PMID: 29551009.

84. Senthil Kumar TG, Soundararajan P, Maiya AG, Ravi A. Effects of graded exercise training on functional capacity, muscle strength, and fatigue after renal

transplantation: a randomized controlled trial. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2020 Jan-Feb;31(1):100-108. doi: 10.4103/1319-2442.279929. PMID: 32129202.

85. Hernández Sánchez S, Carrero JJ, García López D, Herrero Alonso JA, Menéndez Alegre H, Ruiz JR. Forma física y calidad de vida en pacientes trasplantados de riñón: estudio de casos y controles [Fitness and quality of life in kidney transplant recipients: case-control study]. *Med Clin (Barc).* 2016 Apr 15;146(8):335-8. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2016.01.017. Epub 2016 Mar 9. PMID: 26969426.

86. Onofre T, Fiore Junior JF, Amorim CF, Minamoto ST, Paisani DM, Chiavegato LD. Impact of an early physiotherapy program after kidney transplant during hospital stay: a randomized controlled trial. *J Bras Nefrol.* 2017 Oct-Dec;39(4):424-432. English, Portuguese. doi: 10.5935/0101-2800.20170075. PMID: 29319769.

87. Hernández Sánchez S, Carrero JJ, Morales JS, Ruiz JR. Effects of a resistance training program in kidney transplant recipients: A randomized controlled trial. *Scand J Med Sci Sports.* 2021 Feb;31(2):473-479. doi: 10.1111/sms.13853. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33038051.

88. Campanati-Palhares L, Simoncini TC, da Silva Augusto PG, Masi Galhardo FD, Pereira MG, Vian BS, Mazzali M. Effects of a Physiotherapeutic Protocol in Respiratory Function, Aerobic Capacity and Quality of Life After Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2018 Apr;50(3):750-753. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.02.045. PMID: 29661429.

89. Greenwood SA, Lindup H, Taylor K, Koufaki P, Rush R, Macdougall IC, Mercer TH. Evaluation of a pragmatic exercise rehabilitation programme in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Oct;27 Suppl 3:iii126-34. doi: 10.1093/ndt/gfs272. Epub 2012 Jul 10. PMID: 22785111.

90. Hadjiioannou I, Wong K, Lindup H, Mayes J, Castle E, Greenwood S. Test-Retest Reliability for Physical Function Measures in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Ren Care.* 2020 Mar;46(1):25-34. doi: 10.1111/jorc.12310. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31845535.

91. de Melo Marinho PÉ, da Rocha LG, de Araújo Filho JC, Sañudo B, Seixas A, de Andrade AD. Is whole body vibration an alternative physical training method for renal transplant recipients? *Physiother Res Int.* 2020 Jul;25(3):e1838. doi: 10.1002/pri.1838. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32124538.
92. Wesolowska-Gorniak K, Wojtowicz M, Gierus J, Czarkowska-Paczek B. The correlation of patients' anxiety after a liver or kidney transplantation with functional and self-reported work ability. *Medicine (Baltimore).* 2020 May;99(18):e20108. doi: 10.1097/MD.00000000000020108. PMID: 32358401; PMCID: PMC7440135.
93. Silva-Filho A, Azoubel LA, Barroso RF, Carneiro E, Dias-Filho CAA, Ribeiro RM, Garcia AMC, Dias CJ, Rodrigues B, Mostarda CT. A Case-control Study of Exercise and Kidney Disease: Hemodialysis and Transplantation. *Int J Sports Med.* 2019 Mar;40(3):209-217. doi: 10.1055/a-0810-8583. Epub 2019 Jan 31. PMID: 30703844.
94. (Nastasi AJ, Bryant TS, Le JT, Schrack J, Ying H, Haugen CE, et al. Pre-kidney transplant lower extremity impairment and transplant length of stay: a time-to-discharge analysis of a prospective cohort study. *BMC Geriatr.* 2018;18(1):246. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0940-y>).
95. McAdams-DeMarco MA, Ying H, Olorundare I, King EA, Haugen C, Buta B, et al. Individual frailty components and mortality in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2017;101(9):2126– 32. 0).
96. Macdonald, J. H., Kirkman, D., & Jibani, M. (2009). Kidney Transplantation: A Systematic Review of Interventional and Observational Studies of Physical Activity on Intermediate Outcomes. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 16(6), 482–500. doi:10.1053/j.ackd.2009.07.011
97. Harhay MN, Hill AS, Wang W, Even-Shoshan O, Mussell AS, Bloom RD, et al. Measures of global health status on dialysis signal early rehospitalization risk after kidney transplantation. *PLoSOne.* 2016;11(6):e0156532. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156532>.
98. Parreira VF, Janaudis-Ferreira T, Evans RA, Mathur S, Goldstein RS, Brooks D. Measurement properties of the incremental shuttle walk test. a

systematic review. Chest. 2014 Jun;145(6):1357-1369. doi: 10.1378/chest.13-2071. PMID: 24384555.

8. Anexos

8.1 Anexo 1

Seção A-

Informações Gerais

- Título do artigo:
 - Autores:
 - Tipo de estudo:
 - Periódico:
 - Ano de publicação:
 - País de correspondência do autor:
 - Dados extraídos por:
 - Contato com o autor: Sim () Não ()
 - Situação final:
-

Seção B-

Desenho do Estudo:

- Testes incluídos: _____
 - Adultos (faixa etária): _____
 - Tipo de transplante: _____
-

Seção C-

- Teste utilizado
 - Parâmetros mensurados
 - Resultado
-

Seção D-

- Desfechos avaliados
- Medidas incluídas

8.2 Anexo 2

Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) TEMPLATE FOR COMPLETION

Edited by Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page, Jonathan AC Sterne
on behalf of the RoB2 Development Group

Version of 22 August 2019

The development of the RoB 2 tool was supported by the MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research (MR/L004933/2- N61), with the support of the host MRC ConDuCT-II Hub (Collaboration and innovation for Difficult and Complex randomised controlled Trials In Invasive procedures - MR/K025643/1), by MRC research grant MR/M025209/1, and by a grant from The Cochrane Collaboration.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

<p>Study details</p> <p>Reference</p> <p>Study design</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Individually-randomized parallel-group trial</p> <p><input type="checkbox"/> Cluster-randomized parallel-group trial</p> <p><input type="checkbox"/> Individually randomized cross-over (or other matched) trial</p> <p>For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as</p> <p>Experimental : Comparator</p> <p>Specify which outcome is being assessed for risk of bias</p> <p>Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.</p>
--

Is the review team’s aim for this result...?

- to assess the effect of *assignment to intervention* (the ‘intention-to-treat’ effect)
- to assess the effect of *adhering to intervention* (the ‘per-protocol’ effect)

If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention*, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

- occurrence of non-protocol interventions
- failures in implementing the intervention that could have affected the outcome
- non-adherence to their assigned intervention by trial participants

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

- Journal article(s) with results of the trial
- Trial protocol
- Statistical analysis plan (SAP)
- Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
- Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
- “Grey literature” (e.g. unpublished thesis)
- Conference abstract(s) about the trial
- Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
- Research ethics application
- Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
- Personal communication with trialist
- Personal communication with the sponsor

Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in red are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?		Y / PY / PN / N / NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		Y / PY / PN / N / NI

1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y / PY / PN / N / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y / PY / PN / N / NI
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		Y / PY / PN / N / NI
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns

Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable
--	--	--

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of adhering to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y / PY / PN / N / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y / PY / PN / N / NI
2.3. [If applicable:] If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.6. If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
----------------------	----------	------------------

3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?		Y / PY / PN / N / NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		NA / Y / PY / PN / N
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA / Y / PY / PN / N / NI
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?		Y / PY / PN / N / NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		Y / PY / PN / N / NI
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		NA / Y / PY / PN / N / NI
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / PN / N / NI
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / PN / N / NI

Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?		Y / PY / PN / N / NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		Y / PY / PN / N / NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement	Low / High / Some concerns
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

8.3 Anexo 3

The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) assessment tool

Version 19 September 2016



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

ROBINS-I tool (Stage I): At protocol stage

Specify the review question

Participants

Experimental intervention

Comparator

Outcomes

List the confounding domains relevant to all or most studies

--

List co-interventions that could be different between intervention groups and that could impact on outcomes

--

ROBINS-I tool (Stage II): For each study

Specify a target randomized trial specific to the study

Design

Individually randomized / Cluster randomized / Matched (e.g. cross-over)

Participants

Experimental intervention

Comparator

Is your aim for this study...?

to assess the effect of *assignment* to intervention

to assess the effect of *starting and adhering* to intervention

Specify the outcome

Specify which outcome is being assessed for risk of bias (typically from among those earmarked for the Summary of Findings table). Specify whether this is a proposed benefit or harm of intervention.

□

Specify the numerical result being assessed

In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

□

Preliminary consideration of confounders

Complete a row for each important confounding domain (i) listed in the review protocol; and (ii) relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as potentially important.

“Important” confounding domains are those for which, in the context of this study, adjustment is expected to lead to a clinically important change in the estimated effect of the intervention. “Validity” refers to whether the confounding variable or variables fully measure the domain, while “reliability” refers to the precision of the measurement (more measurement error means less reliability).

(i) Confounding domains listed in the review protocol				
Confounding domain	Measured variable(s)	Is there evidence that controlling for this variable was unnecessary?*	Is the confounding domain measured validly and reliably by this variable (or these variables)?	OPTIONAL: Is failure to adjust for this variable (alone) expected to favour the experimental intervention or the comparator?
			Yes / No / No information	Favour experimental / Favour comparator / No information

(ii) Additional confounding domains relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important				
Confounding domain	Measured variable(s)	Is there evidence that controlling for this variable was unnecessary?*	Is the confounding domain measured validly and reliably by this variable (or these variables)?	OPTIONAL: Is failure to adjust for this variable (alone) expected to favour the experimental intervention or the comparator?
			Yes / No / No information	Favour experimental / Favour comparator / No information

* In the context of a particular study, variables can be demonstrated not to be confounders and so not included in the analysis: (a) if they are not predictive of the outcome; (b) if they are not predictive of intervention; or (c) because adjustment makes no or minimal difference to the estimated effect of the primary parameter. Note that “no statistically significant association” is not the same as “not predictive”.

Preliminary consideration of co-interventions

Complete a row for each important co-intervention (i) listed in the review protocol; and (ii) relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important.

“Important” co-interventions are those for which, in the context of this study, adjustment is expected to lead to a clinically important change in the estimated effect of the intervention.

(i) Co-interventions listed in the review protocol		
Co-intervention	Is there evidence that controlling for this co-intervention was unnecessary (e.g. because it was not administered)?	Is presence of this co-intervention likely to favour outcomes in the experimental intervention or the comparator
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information

(ii) Additional co-interventions relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important		
Co-intervention	Is there evidence that controlling for this co-intervention was unnecessary (e.g. because it was not administered)?	Is presence of this co-intervention likely to favour outcomes in the experimental intervention or the comparator
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information

		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information

Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in red are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Signalling questions	Description	Response options
Bias due to confounding		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:		Y / PY / PN / N
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , go to question 1.3.		NA / Y / PY / PN / N / NI
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)		NA / Y / PY / PN / N / NI

Questions relating to baseline confounding only		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?		NA / Y / PY / PN / N / NI
1.5. If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		NA / Y / PY / PN / N / NI
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Questions relating to baseline and time-varying confounding		

1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	NA / Y / PY / PN / N / NI
1.8. If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?	Favours experimental / Favours comparator / Unpredictable

Bias in selection of participants into the study

2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4	Y / PY / PN / N / NI
2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?	NA / Y / PY / PN / N / NI
2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	NA / Y / PY / PN / N / NI
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	Y / PY / PN / N / NI
2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of participants into the study?	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias in classification of interventions

3.1 Were intervention groups clearly defined?	Y / PY / PN / N / NI
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?	Y / PY / PN / N / NI
3.3 Could classification of intervention	Y / PY / PN / N / NI

status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?	
Risk of bias judgement	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to classification of interventions?	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias due to deviations from intended interventions	
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2	
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	Y / PY / PN / N / NI
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups <i>and</i> likely to have affected the outcome?	NA / Y / PY / PN / N / NI
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6	
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?	Y / PY / PN / N / NI
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?	Y / PY / PN / N / NI
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?	Y / PY / PN / N / NI
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?	NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from the intended interventions?	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias due to missing data	
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	Y / PY / PN / N / NI
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	Y / PY / PN / N / NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	Y / PY / PN / N / NI
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3:	NA / Y / PY / PN / N / NI

Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing data?	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias in measurement of outcomes	
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Y / PY / PN / N / NI
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y / PY / PN / N / NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?	Y / PY / PN / N / NI
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	Y / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes?	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias in selection of the reported result	
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...	
7.1 ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?	Y / PY / PN / N / NI
7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?	Y / PY / PN / N / NI
7.3 ... different <i>subgroups</i> ?	Y / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Overall bias	
Risk of bias judgement	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

8.4 Anexo 4

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE

CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

1) Is the case definition adequate?

- a) yes, with independent validation ☆
- b) yes, eg record linkage or based on self reports
- c) no description

2) Representativeness of the cases

- a) consecutive or obviously representative series of cases ☆
- b) potential for selection biases or not stated

3) Selection of Controls

- a) community controls ☆
- b) hospital controls
- c) no description

4) Definition of Controls

- a) no history of disease (endpoint) ☆
- b) no description of source

Comparability

1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (Select the most important factor.) ☆

b) study controls for any additional factor ☆ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

1) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) ☆
- b) structured interview where blind to case/control status ☆
- c) interview not blinded to case/control status
- d) written self report or medical record only
- e) no description

2) Same method of ascertainment for cases and controls

- a) yes ☆
- b) no

3) Non-Response rate

- a) same rate for both groups ☆
- b) non respondents described
- c) rate different and no designation

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE

COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community ☆
- b) somewhat representative of the average _____ in the community ☆
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort ☆
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) ☆
- b) structured interview ☆
- c) written self report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes ☆
- b) no

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor) ☆
- b) study controls for any additional factor ☆ (This criteria could be modified to indicate specific _____ control for a second important factor.)

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment ☆
- b) record linkage ☆

c) self report

d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ☆

b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

a) complete follow up - all subjects accounted for ☆

b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ☆

c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost

d) no statement