

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

Cíntia Santos Alves

Testes de capacidade funcional utilizados para avaliar crianças com cardiopatia congênita: Uma revisão sistemática.

São Paulo, SP

2021

Cíntia Santos Alves

Testes de capacidade funcional utilizados para avaliar crianças com cardiopatia congênita: Uma revisão sistemática.

Dissertação 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

Alves, Cíntia Santos.

Testes de capacidade funcional utilizados para avaliar crianças com cardiopatia congênita: uma revisão sistemática. / Cíntia Santos Alves. 2021.

44 f.

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

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

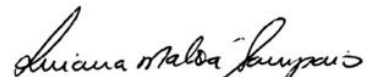
São Paulo, 15 de dezembro de 2021.

TERMO DE APROVAÇÃO

Aluno(a): CÍNTIA SANTOS ALVES

Título da Dissertação: "Testes de Capacidade Funcional Utilizados para Avaliar Crianças com Cardiopatia Congênita: Uma Revisão Sistemática"

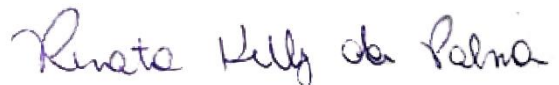
Presidente: PROFA. DRA. LUCIANA MARIA MALOSÁ SAMAPAIO JORGE



Membro: PROF. DR. IVAN PERES COSTA



Membro: PROFA. DRA. RENATA KELLY DA PALMA



DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação à minha família: Minha mãe Marlene, Meu pai José, Meus irmãos Fernando e Alexandre, Meus sobrinhos Alexandre e Alice, minhas cunhadas Franciele e Alexandrina por todo o suporte que me deram na minha trajetória. A todos os meus amigos que sempre estiveram comigo, por me incentivarem quando menos acreditei. Aos meus pacientes: que toda a dedicação para realizar este estudo posso contribuir positivamente na vida de cada um deles.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a **Deus**, pois muitas vezes pensei que seria impossível.

Em especial à professora **Luciana Malosá**, pela paciência, pela oportunidade, por ter acreditado e confiado em mim, por ter me orientado e por ser o exemplo de profissional e ser humano que almejo ser um dia.

Aos demais professores que contribuíram para minha formação. Sempre serão inspiração.

À **Universidade Nove de Julho** pela bolsa de estudos concedida

À **CAPES**, pelo apoio financeiro concedido durante a realização dessa pesquisa.

À equipe do Hospital Sírio Libanês e aos colegas da Uninove

E à todas as pessoas que contribuíram direta ou indiretamente para a realização desse sonho.

RESUMO

Introdução: As cardiopatias congênitas representam quase um terço de todas as principais anomalias congênitas. Indivíduos nessas condições tem uma resposta ao exercício prejudicada, porém poucos estudos avaliaram a capacidade funcional da população pediátrica com essa condição. Existem diversos testes para avaliação da capacidade funcional, porém nenhum específico para crianças com cardiopatia congênita. **Objetivo:** Esta revisão teve como objetivo analisar os testes de capacidade funcional utilizados em crianças com cardiopatia congênita. **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 escala Newcastle-Ottawa e ROBINS-I. **Resultados:** Foram incluídos nessa revisão 14 estudos, sendo 13 estudos observacionais e 1 estudo não randomizado. Os testes encontrados foram: 11 TECP (79%); 1 TC6M (7%); 2 Teste ergométrico (14%). Não foram encontrados estudos que avaliassem as propriedades psicométricas, acurácia diagnóstica ou que validassem esses testes para crianças com CC. Nenhum estudo apresentou baixo risco de viés e 4 estudos apresentaram alto risco de viés. **Conclusão:** Estudos que avaliam o status físico de crianças com CC têm optado pelo TECP em sua maioria. Testes de campo são pouco utilizados para avaliar essa população. Não foram encontrados estudos para validação desses testes em crianças com CC.

Palavras-chave: Cardiopatia congênita, criança, teste de exercício

ABSTRACT

Introduction: Congenital heart diseases account for almost a third of all major congenital anomalies. Individuals with these conditions have an impaired exercise response, but few studies have assessed the functional capacity of the pediatric population with this condition. There are several tests to assess functional capacity, but none are specific for children with congenital heart disease. **Objective:** This review aims to analyze the functional capacity tests used in children with congenital heart disease. **Material and methods:** A systematic review was carried out in accordance with PRISMA guidelines and registered with PROSPERO. The quality of the studies was assessed using the Newcastle-Ottawa and ROBINS-I scale. **Results:** 14 studies were included in this review, 13 observational studies and 1 non-randomized study. The tests found were: 11 TECP (79%); 1 TC6M (7%); 2 Exercise test (14%). No studies were found that assessed psychometric properties, diagnostic accuracy or that validated these tests for children with CHD. No study presented low risk of bias studies and 4 studies presented high risk of bias studies. **Conclusion:** Studies that assess the physical status of children with CHD have mostly opted for CPET. Field tests are rarely used to assess this population. No studies were found to validate these tests in children with CHD

Keywords: congenital heart disease, children, exercise test.

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1. Testes utilizados, data e local de publicação dos estudos incluídos.....21

Tabela 2. Testes utilizados, N da amostra, média de idade e tipo de cardiopatia.....22

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão..... | 20 |
| Figura 2. Comparação da frequência de uso entre os testes de avaliação da capacidade funcional em crianças com CC..... | 23 |
| Figura 3. Distribuição do uso dos testes de avaliação da capacidade funcional de crianças com CC ao longo do tempo..... | 24 |
| Figura 4. Síntese do julgamento de risco de viés dos estudos observacionais..... | 25 |
| Figura 5. Síntese do risco de viés dos ensaios clínicos não randomizados incluídos..... | 25 |

LISTA DE ABREVIATURAS

CC – Doença Cardíaca Congênita

CEP – Comitês de Ética em Pesquisa

CONEP - Conselho Nacional de Ética em Pesquisa

MEDLINE - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*

SCIELO – *Scientific Library Online*

PROSPERO - *International Prospective Register of Systematic Reviews*

ROBINS-I - *Risk Of Bias In Non randomizes Studies Of Interventions*

NOS - *Newcastle-Ottawa Scale*

TC6 – Teste da Caminhada de seis minutos

TECP - Teste de Exercício Cardion pulmonar

OMS – Organização Mundial de Saúde

SUMÁRIO

| | |
|--|---------|
| Contextualização..... | 12 |
| Justificativa..... | 15 |
| Objetivos..... | 15 |
| Método..... | 37 |
| Delineamento..... | 37 |
| Extração de dados..... | 37 |
| Avaliação da qualidade dos estudos..... | 17 |
| I Análise e interpretação dos dados..... | 379 |
| Resultados..... | 20 |
| Discussão..... | 26 |
| Considerações finais..... | 28 |
| Referências..... | 30 |
| Anexo 1 e 2..... | 35 e 36 |

Contextualização

Anomalias congênitas estão dentre as mais importantes causas de doença crônica, incapacidade e óbito na infância. Anualmente, no mundo, cerca de 295 mil recém-nascidos morrem nos primeiros meses de vida devido a anomalias congênitas, sendo as anomalias congênitas cardíacas as mais graves e comuns afetando, em média, 9 a cada mil nascidos vivos, configurando-a como um problema de saúde global. ^{1,2}

Um estudo de 2017 estimou que um total de aproximadamente 11.900.000 de pessoas eram portadores de cardiopatias congênitas, totalizando um aumento de 18,7% na prevalência dos casos comparado ao ano de 1990. Este fato é dado ao aumento da taxa de sobrevivência desses pacientes e no crescimento da população mundial. Do total de mortes causadas por cardiopatias congênitas, aproximadamente 180 mil eram crianças com menos de 1 ano de vida. ³

No Brasil, o número de crianças com cardiopatia é estimado em 30 mil, com uma taxa de incidência estimada a 1 em cada 100 nascidos vivos. Desse número, cerca de 80% das crianças cardiopatas tem ou terão, em algum momento da vida, indicação de tratamento cirúrgico; sendo 40% com indicação de cirurgia no primeiro ano de vida. A taxa de mortalidade infantil relacionada à cardiopatia congênita representa aproximadamente 8% da mortalidade infantil total, com uma estimativa de 107 para cada 100 mil nascidos vivos. Um número aproximado de 30% desses óbitos acontece no período neonatal. ⁴

Aproximadamente 1 a cada 500 crianças com cardiopatia congênita apresentam a doença em sua forma mais crítica e necessitam de intervenção cirúrgica de urgência. Em países menos desenvolvidos e com menos recursos, a mortalidade desse grupo de pacientes é mais alta, ao contrário de países mais desenvolvidos, onde a mortalidade é observada mais baixa, porém esses pacientes sofrem com complicações da doença e necessidade de maior número de internações hospitalares e demanda de serviços de saúde.⁵

As cardiopatias congênitas são caracterizadas por diferentes alterações na estrutura e função do coração na fase de embriogênese cardíaca. ⁶ A maioria são não-sindrômicas, de etiologia desconhecida⁷ e com diferentes graus de gravidade. ⁸

A classificação da doença e determinação da gravidade é feita de acordo com a característica da distribuição do fluxo sanguíneo nas estruturas do coração; local do defeito cardíaco e com a repercussão clínica da doença. Podem ser divididas em cianóticas e acianóticas, indicando a presença ou não de coloração azulada na pele e mucosas devido a oxigenação inadequada, de hipo ou hiperfluxo pulmonar.

Esses defeitos estruturais são bastante heterogêneos e variáveis, podendo ser leves a ponto de terem repercussões completamente silenciosas até a fase adulta ou graves a ponto de serem incompatíveis com a circulação pós fetal. Nestes casos há a indicação de tratamento cirúrgico para reparar as estruturas cardíacas anormais e reorganizar a circulação sanguínea.⁹

Fatores como anormalidades cardíacas estruturais residuais, sequelas cirúrgicas, alterações da função pulmonar e uma tendência a um estilo de vida mais sedentário dessa população, além de uma pré-disposição a riscos cardiovasculares contribuem para uma redução da capacidade funcional da população com cardiopatia congênita. Crianças, especificamente, sofrem ainda com a superproteção dos pais quanto a atividade física, limitando a prática de exercício. ^{10, 11}

Estudos que avaliam a qualidade de vida de crianças e adolescentes cardiopatas não são conclusivos, devido a percepção individual, diferenças de suporte social e estratégias de enfrentamento da doença e pela metodologia dos estudos publicados, porém é observado é na maioria dos estudos que o nível de qualidade de vida dessa população é inferior ao de crianças saudáveis. ¹²

Em pacientes saudáveis são observadas diferenças na resposta ao exercício entre adultos e crianças. A população pediátrica apresenta particularidades cardiovasculares, metabólicas e respiratórias na resposta ao exercício. Dentre as principais alterações estão o aumento da atividade

cronotrópica e valores mais elevados da diferença arteriovenosa de oxigênio como resposta compensatória ao menor volume de ejeção sistólico e menor débito cardíaco; uma menor eficiência ventilatória ocasionada por particularidades de sua mecânica ventilatória e alteração de mecanismos neuro-humorais para regulação da PCO₂ arterial. Acredita-se que essas particularidades se dão devido a imaturidade dos sistemas.¹³

Estudos com crianças com cardiopatia congênita mostram que esses pacientes têm uma resposta ao exercício diferente de crianças saudáveis. Essas respostas são bastante heterogêneas devido a própria heterogeneidade da doença. Alterações nas adaptações da vasculatura pulmonar, ajuste de pré e pós carga ventricular, disfunção do nó sinusal são algumas das alterações comumente encontradas que causam uma resposta ao exercício prejudicada e baixa tolerância ao esforço.¹⁴ O número de procedimentos cirúrgicos pelos quais essa população foi submetida também é relacionado ao pior desempenho nos testes de avaliação da capacidade funcional.¹⁵

Existem ainda poucos achados na literatura sobre reabilitação cardiovascular e testes de capacidade funcional em crianças com cardiopatia congênita, mas alguns estudos apontam que, com o avançar da idade, é observado um declínio importante da capacidade funcional e quanto antes iniciado um programa de reabilitação dessa população, melhor será a condição física em que esse paciente chegará à fase adulta.^{16, 17}

O número total de pacientes adultos com cardiopatias congênitas teve um crescimento de aproximadamente 50% desde o início dos anos 2000. Pacientes adultos tem composto uma parcela maior da população com cardiopatia congênita e essa mudança de cenário se dá pela mudança nas taxas de mortalidade dessas crianças na infância, graças a um melhor acompanhamento desses pacientes ao longo da vida.¹⁸

Os testes de capacidade funcional nessa população fornecem informações importantes sobre o seu status funcional cardíaco, o que pode ajudar a traçar um plano de tratamento mais direcionado, como adequada prescrição de atividade física, necessidade de adequação de tratamentos e indicação de novas intervenções invasivas.¹⁹

Justificativa

Avaliação da capacidade funcional de crianças com cardiopatia congênita é primordial para definir condutas, traçar prognóstico e avaliar necessidade de novas intervenções. A literatura ainda não é clara sobre qual a melhor forma de avaliar crianças nessas condições, justificando a produção dessa revisão sistemática como uma necessidade de obter dados sobre quais testes de capacidade funcional são utilizados para avaliar esses pacientes e informações sobre sensibilidade e confiabilidade destes nessa população.

Objetivos

Avaliar quais testes de capacidade funcional são utilizados na avaliação de pacientes com cardiopatia congênita

Avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão.

Método

Delineamento do estudo

Essa revisão foi realizada seguindo as diretrizes da PRISMA²⁰. Dois revisores independentes realizaram a seleção dos estudos incluídos e em caso de discordância, seria resolvida 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 realizada uma busca de estudos que realizaram algum teste para avaliação da capacidade funcional de crianças com cardiopatia congênita. Sendo selecionados a partir das seguintes bases de dados: Pubmed, Scielo e MEDLINE, até abril de 2021, nos idiomas inglês, português e espanhol.

Os descritores utilizados para a busca foram: *Congenital Heart Disease, Exercise Capacity, Childen*.

A triagem dos trabalhos incluídos foi feita 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 RAYYAN²¹, onde também foi realizada a avaliação inicial de cada estudo.

Os critérios para inclusão dos estudos foram os seguintes:

- População: crianças com cardiopatia congênita
- Intervenção: Avaliação da capacidade funcional
- Comparador(res): qualquer comparador disponível nas rotinas do sistema de saúde
- Desfechos: Capacidade funcional, desempenho físico, risco cardiovascular
- Tipo de estudos: Ensaios clínicos, estudos transversais e estudos observacionais.

Não foram selecionados estudos incompletos, resumos de congresso, estudos sobre outras doenças, revisões sistemáticas de estudos de avaliação da

capacidade funcional nos quais não foi possível utilizar pelo menos um teste para avaliação da capacidade funcional de criança e adolescente com cardiopatia congênita.

Extração dos dados

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

Um formulário de extração de dados foi elaborado (Anexo 1) e foi utilizado para esse objetivo.

O formulário foi dividido em quatro seções, A, B, C e D, de acordo com os tipos de informações disponibilizadas pelos estudos: Informações gerais sobre os estudos selecionados, Informações sobre o desenho do estudo; a população incluída e os testes utilizados; Informações sobre detalhes dos testes utilizados para avaliação da capacidade funcional, incluindo às propriedades psicométricas; e 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, favorecendo a identificação da variabilidade entre eles.

Avaliação da qualidade dos estudos

A qualidade dos estudos incluídos nessa revisão foi realizada com a ferramenta de avaliação de risco de viés a Cochrane Robins-I e pela Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

A escala ROBINS I é uma ferramenta que avalia o risco de viés em estudos não randomizados. 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 viés 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”, “Moderado”, “Alto” ou “Crítico. 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 2)

Para avaliar a qualidade dos estudos observacionais e o risco de viés foi utilizada a escala *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS). Essa ferramenta foi desenvolvida pelas universidades de Newcastle, Austrália, e Ottawa, Canadá, com o intuito de avaliar a qualidade de estudos observacionais. A avaliação é realizada por meio de um sistema de pontuação em estrelas, no qual o estudo é avaliado 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 caso-controle ou coorte, respectivamente. Nos estudos coorte são analisados os seguintes domínios: Seleção de coortes, comparabilidade de coortes e avaliação de resultado. Nos estudos caso-controle, os domínios avaliados são: Seleção de casos e controles, comparabilidade de casos e controles e verificação da exposição. O primeiro domínio é composto por quatro categorias, o segundo por uma categoria e o terceiro por três categorias. Os estudos de alta qualidade são pontuados com, no máximo, uma estrela em cada domínio, com exceção do domínio “Comparabilidade”, que pode ser pontuado com até duas estrelas. No total, é distribuída uma pontuação de 0 a 9 estrelas, somada entre todos os domínios. Quanto maior a pontuação, menor o risco de viés

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 3)

Análise e interpretação dos dados

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

Resultados

Foram encontrados 1.516 estudos publicados até abril de 2021. Destes, 630 foram excluídos por duplicidade e 886 foram selecionados para análise inicial. Após esta primeira análise, 732 estudos foram excluídos, totalizando 154 estudos para análise com leitura completa dos estudos. Após a análise final, 144 estudos foram excluídos, permanecendo 14 estudos para serem incluídos nessa revisão e para análise qualitativa. Foram incluídos 13 estudos observacionais e 1 estudo não randomizado.

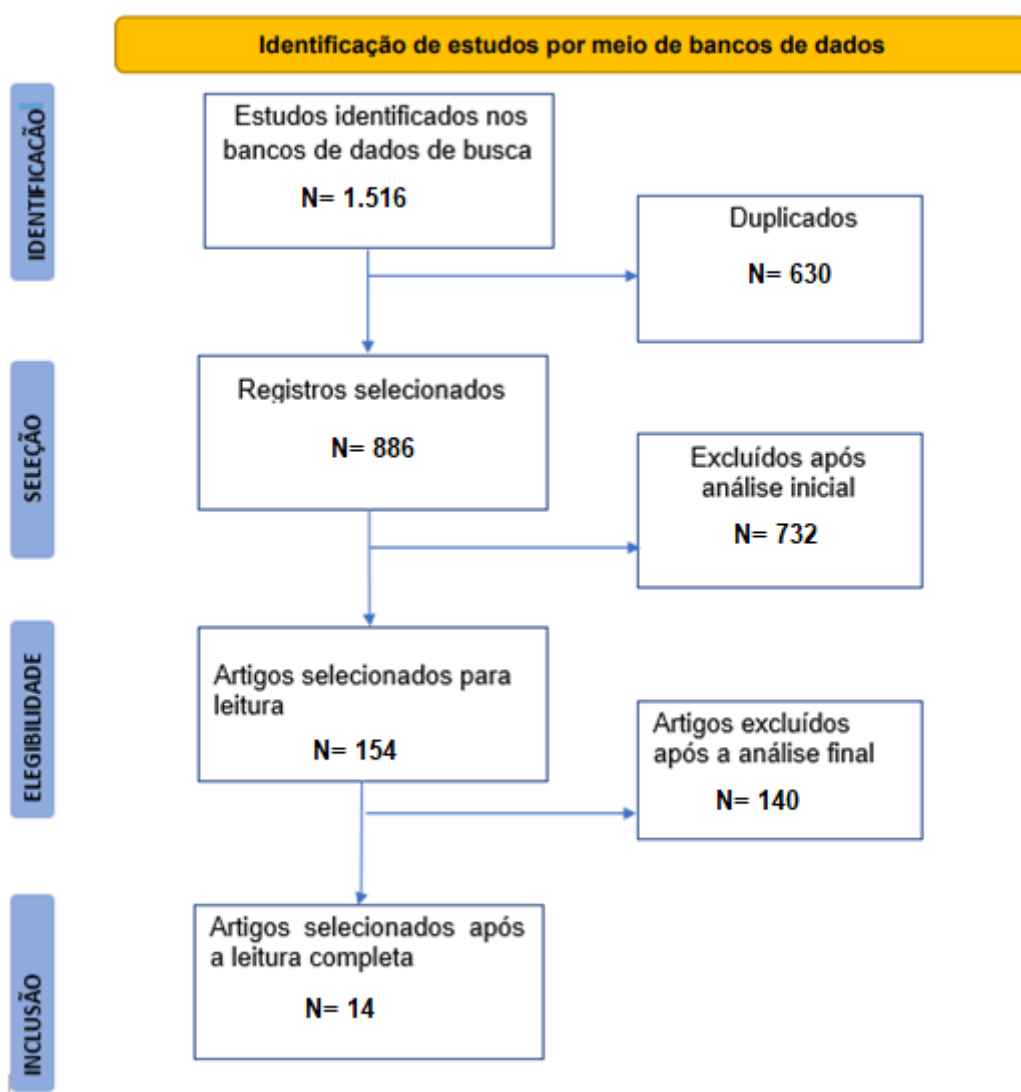


Figura 1. Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão.

A tabela 1 mostra os estudos incluídos nessa revisão com base no ano de publicação e testes de capacidade funcional utilizados nas avaliações de cada estudo.

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

| Estudo | Ano | País | Testes Utilizados |
|-----------------------|------------|----------------|-----------------------------|
| Banks et al | 2012 | Canadá | TCPE - Esteira |
| Banks et al | 2017 | Canadá | TCPE - Esteira |
| Gurses et al | 1991 | Turquia | TCPE - Esteira |
| Massim et al | 1998 | Alemanha | Teste ergométrico – Esteira |
| Massim et al | 2009 | Belgica | TCPE - Esteira |
| McBride et al | 2007 | Estados Unidos | TCPE - Ciclo ergômetro |
| Boyes et al | 2018 | Canadá | TC6M |
| Okamura et al | 2020 | Japão | TCPE - Esteira |
| Moller et al | 2009 | Alemanha | TCPE - Esteira |
| Reybrouk et al | 1993 | Bélgica | TCPE - Esteira |
| Reybrouk et al | 1995 | Bélgica | TCPE - Esteira |
| Samos et al | 2016 | Brasil | TCPE - Esteira |
| Singh et al | 2007 | Estados Unidos | Teste ergométrico – Esteira |
| Tsai et al | 2016 | Taiwan | TCPE - Esteira |

TC6M - Teste da Caminhada de 6 minutos; TCPE- Teste de Exercício Cardiopulmonar

Tabela 2. Testes utilizados, N da amostra, média de idade e tipo de cardiopatia.

| Estudo | Amostra | Média de Idade (anos) | Tipo de CC |
|-----------------------|---------|-----------------------|---|
| Banks et al | 137 | 8.5 | Defeito septo atrial; Transposição de grandes artérias, tetralogia de fallot, ventrículo único |
| Banks et al | 50 | 9.4 | Cardiopatias de ventrículo único funcional após cirurgia de Fontan |
| Gurses et al | 12 | 8.1 | Defeito de septo atrial e ventricular, Estenose pulmonar, Ducto arterioso patente. Estenose aórtica, insuficiência tricúspide |
| Massim et al | 50 | 5.6 | Transposição de grandes artérias |
| Massim et al | 38 | 8.3 | Defeito de septo atrial |
| McBride et al | 27 | 11 | Conexão venosa pulmonar anômala total |
| Boyes et al | 17 | 11 | Transposição de grandes artérias; hipoplasia de ventrículo esquerdo; dupla saída de ventrículo esquerdo; atresia tricúspide; estenose pulmonar; defeito de septo atrial; coarctação de aorta, dupla saída de ventrículo direito |
| Okamura et al | 26 | 8.5 | Ventrículo único |
| Moller et al | 46 | 6 | Síndrome da hipoplasia do coração esquerdo |
| Reybrouk et al | 20 | 7.3 | Transposição de grandes artérias |
| Reybrouk et al | 79 | 11.6 | Defeito de septo ventricular; estenose pulmonar; estenose aórtica; tetralogia de Fallot, atresia tricúspide |
| Samos et al | 31 | 10.2 | Transposição de grandes artérias |
| Singh et al | 14 | 12 | CC complexas corrigidas cirurgicamente |

Um estudo não randomizado avaliou a capacidade funcional de crianças com CC após um protocolo de reabilitação. Dos treze estudos observacionais, seis eram estudos de coorte, três eram de caso-controle e quatro eram estudos transversais. A maioria dos estudos utilizaram o TECP (79%) como instrumento para avaliação da capacidade funcional, sendo que 72% utilizaram TECP em esteira e 7% utilizaram o TECP em ciclo ergômetro. Seguido pelo teste ergométrico (14%) e TC6M (7%). Somente 36% dos estudos foram publicados nos últimos dez anos e todos eles utilizaram o TECP como principal ferramenta de avaliação.

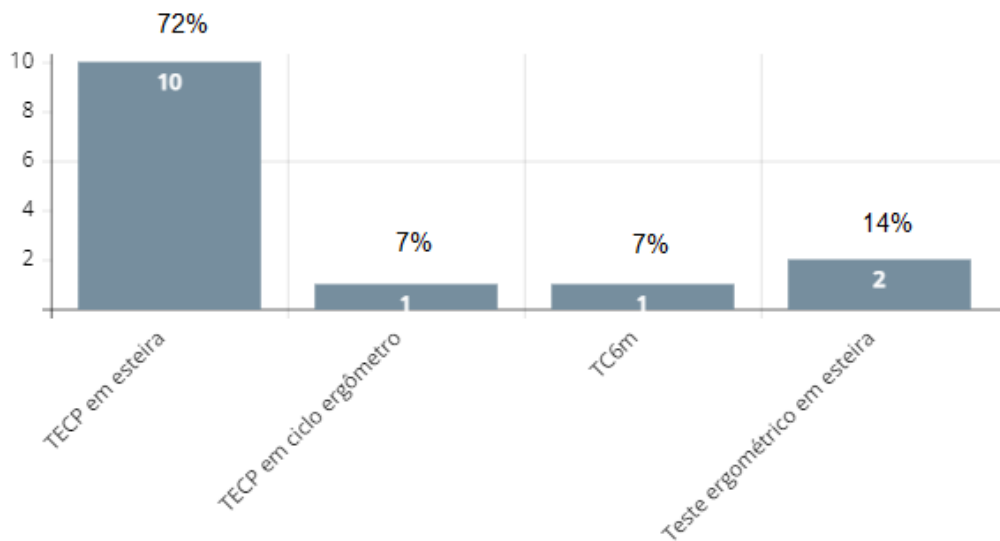


Figura 2. Comparação da frequência de uso entre os testes de avaliação da capacidade funcional em crianças com CC.

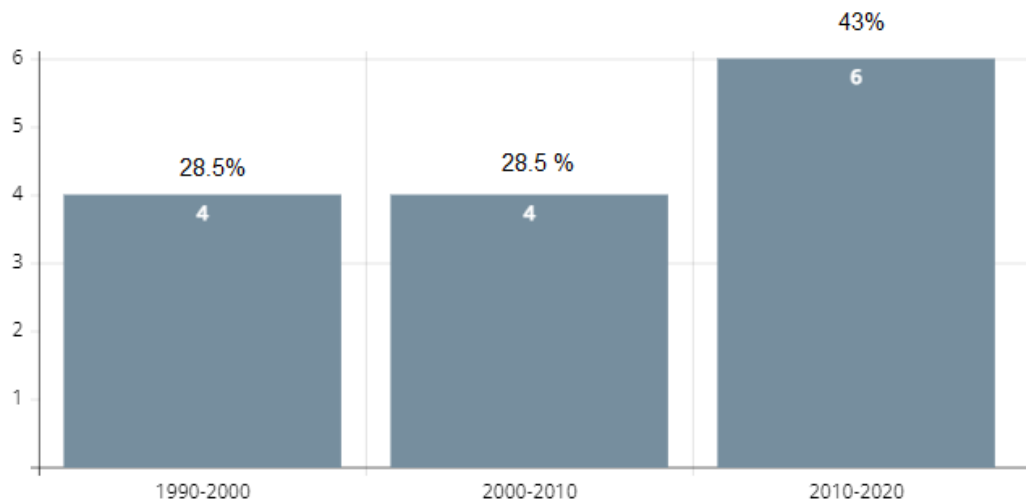


Figura 3. Distribuição do uso dos testes de avaliação da capacidade funcional de crianças com CC ao longo do tempo

O risco de viés está apresentado nas figuras 2 e 3, apresentando os resultados para os estudos observacionais e não randomizados, respectivamente.

Dos 13 estudos observacionais avaliados pela escala de Newcastle-Ottawa, (figura 2) apenas um estudo foi classificado como baixo risco de viés. Oito estudos apresentaram risco de viés moderado e quatro estudos apresentaram alto risco de viés. O pior desempenho foi nos domínios de seleção e comparabilidade, nas quais apenas quatro estudos receberam estrelas. Os melhores resultados foram na primeira categoria do domínio seleção, na qual onze estudos receberam estrelas; e na primeira categoria do domínio desfecho, onde todos os estudos receberam estrelas.

| | D1 | D2 | D3 | TOTAL |
|---------------------|---------|----|-------|-------|
| Banks et al 2012 | ◇ ◇ ◇ | | ◇ | 4 0 |
| Banks et al 2017 | ◇ ◇ | | ◇ ◇ ◇ | 5 0 |
| Gurses et al 1991 | ◇ ◇ | | ◇ ◇ ◇ | 5 0 |
| Massim et al 1998 | ◇ ◇ | | ◇ | 4 0 |
| Massim et al 2009 | ◇ ◇ | ◇ | ◇ ◇ ◇ | 5 0 |
| McBride et al 2007 | | | ◇ ◇ ◇ | 5 0 |
| Boyes et al 2018 | ◇ ◇ | ◇ | ◇ ◇ ◇ | 6 0 |
| Okamura et al 2020 | ◇ ◇ | ◇ | ◇ ◇ ◇ | 5 0 |
| Moller et al 2009 | ◇ ◇ ◇ | | ◇ ◇ ◇ | 6 0 |
| Reybrouk et al 1993 | ◇ ◇ | | ◇ | 3 0 |
| Reybrouk et al 1995 | ◇ ◇ | | ◇ ◇ | 4 0 |
| Samos et al 2016 | ◇ ◇ ◇ ◇ | ◇ | ◇ ◇ ◇ | 8 0 |
| Tsai et al 2016 | ◇ ◇ ◇ | | ◇ ◇ | 5 0 |

D1 - Seleção; D2 - Comparabilidade; D3 - Desfecho/exposição
 0 Baixo Risco de viés 1 Moderado risco de viés 2 alto risco de viés

Figura 4. Síntese do julgamento de risco de viés dos estudos observacionais.

A ROBINS-I (Figura 3), foi utilizada para avaliar um único estudo não randomizado incluído nessa revisão. Este estudo apresentou moderado risco de viés devido a classificação no domínio de viés de perda de dados.

| | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 | D7 | Visão geral |
|-------------|----|----|----|----|----|----|----|-------------|
| Singh et al | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |

D1 - Viés de confusão; D2 - Viés de seleção; D3 - Viés na classificação das intervenções; D4 - Viés por desvio das intervenções pretendidas; D5 - Viés por perda de dados; D6 - Viés de medida dos desfechos; D7 - Viés na seleção dos resultados relatados.

● Baixo risco ● Moderado Risco de viés ● Alto risco de viés ● Crítico risco de viés

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

Discussão

A maioria dos estudos publicados e revisões que avaliaram a capacidade funcional de crianças com CC a realizaram em grupos de diferentes faixas etárias, incluindo adolescentes. Essa revisão sistemática inclui estudos que avaliam somente crianças com idade de até 12 anos. Já é bem descrito na literatura que, devido às características anatômicas relacionadas a idade e ao menor tamanho do coração, mesmo crianças saudáveis apresentam respostas ao exercício bem particulares³⁶.

Estudos que avaliam a capacidade funcional de crianças e adolescentes com CC concluem que essa população tem a capacidade funcional reduzida por pior resposta cronotrópica associada a características da própria doença e intervenções de tratamento. As respostas variam também de acordo com o tipo de reparo cirúrgico realizado. E mesmo após a correção cirúrgica, a capacidade funcional dessas crianças é inferior à de crianças saudáveis.^{37, 38}.

Comparativamente, nos estudos incluídos nessa revisão o mesmo achado também foi observado: crianças com cardiopatias congênitas apresentam um desempenho físico reduzido quando comparadas às crianças saudáveis.

Nas cardiopatias congênitas existe grande heterogeneidade morfológica, hemodinâmica e clínica de crianças portadoras da doença. Dado este fato, é notado que a avaliação da capacidade funcional nessa população requer testes precisos, confiáveis e reprodutíveis. Por meio desta avaliação poderá ser definidas abordagens terapêuticas, informações sobre diagnósticos e prognósticos e indicação de novas intervenções para o melhor manejo da doença e observação da evolução clínica.

Nessa revisão foi observado que a grande maioria (79%) dos estudos utilizaram o Teste de Exercícios Cardiopulmonar (TECP). É um teste de esforço máximo que permite a realizar a análise completa e obter dados sobre os sistemas cardiovascular, respiratório, muscular e metabólico durante o exercício, considerado o padrão ouro para avaliação cardiorrespiratória.³⁹.

O mesmo achado foi encontrado em uma meta-análise que avaliou a capacidade funcional de crianças e adolescentes com cardiopatia congênita⁴⁰, na qual a maioria dos estudos também usou o TCEP. Neste estudo foi utilizada a escala de Newcastle-Ottawa para a avaliação da qualidade metodológica dos estudos.

Apesar da grande confiabilidade deste teste, ainda não existe validação e valores de referência para a população pediátrica, ou validação para população pediátrica com cardiopatia congênita.

Outra revisão sistemática avaliou as propriedades psicométricas dos testes de capacidade funcional em crianças e adolescentes saudáveis e com doenças cardiorrespiratórias e observou que um número grande de estudos utilizou o TCD6M para avaliar essa população. O teste de shuttle incremental também apresentou bons resultados sobre reprodutibilidade na população estudada, porém nesse estudo não foi possível avaliar se esses testes são capazes de avaliar mudanças clinicamente importantes nessa população.

Nesta revisão um único estudo²⁸ utilizou teste clínico de campo. O teste utilizado foi o teste da caminhada de seis minutos que avaliou a capacidade funcional das crianças com cardiopatia congênita e mostrou um pior desempenho comparado ao grupo controle. A escolha de cada teste de avaliação da capacidade funcional dos estudos incluídos nessa revisão não foi bem definida, dificultando a realização de um sistema lógico de escolha de cada forma de avaliação.

Os testes de campo são de fácil aplicabilidade e de custo baixo. Estudos sobre a acurácia destes testes e sua validação na população pediátrica são de suma importância para facilitar o acesso à uma avaliação física de populações afastadas de grandes centros.

Outro ponto importante sobre o uso do instrumento adequado para avaliar crianças em geral, é qual o método que a criança vai melhor colaborar e tolerar realizar o teste pelo período necessário para a coleta de todas as variáveis. Crianças não toleram testes longos e têm maior facilidade em correr do que pedalar. Quando avaliadas em um ciclo ergômetro, existe uma tendência

a parar de fazer esforço máximo muito antes do tempo necessário, apresentando um desempenho aquém do esperado, não atingindo um pico de esforço adequado para o estudo⁴¹. O que reforça ainda mais a importância de mais testes serem utilizados para esta população, como opção de observar o melhor desempenho na execução do teste, excluindo fatores não relacionados à condição física que afetariam no desempenho da avaliação.

A escolha de cada teste de avaliação da capacidade funcional dos estudos incluídos nessa revisão não foi bem definida.

A gama de opções de estudos para avaliar a população pediátrica com CC é grande, porém na literatura não existe nenhum estudo de validação de nenhuma ferramenta de avaliação dessa população ou estudos que avaliam a acurácia dessas ferramentas para obtenção de dados confiáveis sobre capacidade funcional.

A principal limitação dessa revisão se dá pelo fato de os estudos incluir tipos diferentes de CC, com diferentes níveis de gravidade repercutindo na necessidade de utilização de métodos de avaliação heterogêneos, devido a própria heterogeneidade da doença. Dessa forma não fica claro qual o melhor método de avaliação dessa população, uma vez que não há protocolos padronizados para avaliação desses indivíduos.

Considerações finais

Crianças com cardiopatia congênita tem pior desempenho físico quando comparadas às crianças saudáveis, mostrando uma necessidade de observar com maior atenção a saúde física dessa população. Protocolos de avaliação de crianças com CC ainda não são muito bem definidos e os estudos apresentam uma grande heterogeneidade em relação à gravidade dos pacientes estudados. Esse fato também se dá pela própria heterogeneidade das CC. Estudos que avaliam o status físico dessa população têm optado pelo TECP em sua maioria, sem critérios de escolha da ferramenta de avaliação muito bem definida.

Dentre os poucos estudos incluídos nessa revisão, maioria dos foram estudos observacionais, pela falta de ensaios clínicos publicados que avaliam crianças com CC. A média da qualidade metodológica destes estudos foi classificada como moderado risco de viés. Testes de campo foram pouco utilizados para avaliar essa população. Dessa forma, mais estudos são necessários para melhor análise e escolha da melhor ferramenta para avaliação dessa população.

Referências

1. World Health Organization (2020). Congenital Anomalies. Fact Sheet (acesso em 2021).
2. Van Der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA et al. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC* 2011 Nov; 58:2241-2247.
3. Zimmerman MS⁸, Smith AGC*, Stable CA, Echko MM, Wilner LB et al. Global, regional and national burden of congenital heart disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Child Adolesc Health* 2020 Mar; 4:185-200.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Síntese de evidências para políticas em saúde: diagnóstico precoce de cardiopatias congênitas. Brasília: Ministério da saúde; EVIPNet, 2017; 44 p.
5. Bakker M K , Bergman J, Krikov S, Amar E, Cocchi G. Prenatal diagnosis and prevalence of critical congenital heart defects: an international retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2019 Jul; 9(7):e028139.
6. Fahed A C, Gelb, Seidman J G, Seidman C E. Genetics of Congenital Heart Disease: The Glass Half Empty. *Circ Res*. 2013; 112:707-720.
7. Turki S A, Manickaraj A K, Mercer C, Gerety S, Hitz M P. Rare Variants in NR2F2 Cause Congenital Heart Defects in Humans. *The American Journal of Human Genetics* 2014; 94(4):574-585.
8. Neidenbach R, Niwa K, Oeztekin O, Oechslin E, Aboulhosn J et al. Improving medical care and prevention in adults with congenital heart disease – Reflections on a global problem part I: development of congenital cardiology, epidemiology, clinical aspects, heart failure, cardiac arrhythmia. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018 Dec; 8(6):705-715.
9. Thiene G, Frescura C. Anatomical and pathophysiological classification of congenital heart disease. *Cardiovascular Pathology* 2010 Fev; 259-274.

10. Voss C, Duncombe S L, Dean P H, Souza A M, Harris K C. Physical Activity and sedentary behavior in children with congenital heart disease. *J Am Hear Assoc* 2017 Mar 6;6(3):e004665.
11. Zaqout M, Baets F, Schelstraete P, Suys B, Panzer J et al. Pulmonary function in children after surgical and percutaneous closure of atrial septal defect. *Pediatr Cardiol* 2010 Aug;31:1171-1175.
12. Marx G, Junior S, Pellanda L. Qualidade de vida e Cardiopatia congênita na infância e adolescência. *Arq Bras Cardiol*. 2014; 102(2):192-198.
13. Prado DML, Dias RG, Trombetta IC. Comportamento das variáveis cardiovasculares, ventilatórias e metabólicas durante o exercício: diferenças entre crianças e adultos. *Arq Bras Cardiol* 2006 Out; 87 (4).
14. Rhodes J, Tikkanen A U, Jenkins K J. Exercise testing and training in children with congenital heart disease. *Circulation* 2010 Nov; 122:1957-67.
15. Massin M. The role of exercise testing in pediatric cardiology. *Archives of cardiovascular disease*. 2014; 107:319-327
16. Schaan C, Macedo A C P, Sbruzzi G, Umpierre D, Schaan B D, Pellanda L C. Capacidade funcional na cardiopatia congênita: Revisão sistemática e meta-análise. *Arq Bra Cardiol* 2017 Oct; 09(4) 357-367.
17. Ohuchi H, Negishi Jun, Miike H, Toyoshima Y, Morimoto H et al. Positive pediatric exercise capacity trajectory predicts better adult fontan physiology rationale for early establishment of exercise habits. *Int J Cardiol* 2019 Jan; 274:80-87.
18. Zengin E, Sinning C, Blaum C, Blankenberg S, Rickers C et al. Heart failure in adults with congenital heart disease: a narrative review. *Cardiovasc Diagn Ther* 2021; 11(2):529-537.
19. Muller J, Cristov F, Schreiber C, Hess J, Hager A. Exercise capacity quality of life and daily activity in the long term follow-up of patients with univentricular heart and total cavopulmonary connection. *European Heart Journal* 2009; 30 2015-2020.

20. Page MJ, Mackenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffman TC, Mulrow CD et al. The PRISMA 2020 statement: Na updated guideline for reporting systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology* 2021; 134:178-189.
21. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.
22. Banks, L, McCrindle BW, Russel JL, Longmuir P. Enhanced physiology for submaximal exercise in children after fontan procedure. *Med Sci Sports Exerc* 2013 Apr;45(4):615-21.
23. Banks L, Resenthal S, Cedric M, Fan CS, McKillop A et al. Exercise capacity and self-efficacy are associated with moderate-to-vigorous intensity physical activity in children with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2017 Aug;38(6)1206-1214.
24. Gürses, H.N., Gürses, A. & Arikan, H. Exercise testing in children with congenital heart disease before and after surgical treatment. *Pediatr Cardiol* 12, 20–23 (1991).
25. Massim M, Hovels-Gurich H, Dabritz S, Messmer B, Bernuth G. Results of the bruce treadmill test in children after arterial swich operation for simple transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 1998 Jan 1;81(1):56-60.
26. Massin MM, Dessy H, Malekzadeh-Milani SG, Khaldi K, Topac B, Edelman R. Chronotropic impairment after surgical or percutaneous closure of atrial septal defect. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009 Mar 1;73(4):564-7.
27. McBride MG, Kirshbom PM, Gaynor W, Ittenbach RF, Wernovsky G et al. Late Cardiopulmonary ans musculoskeletal exercise performance after repairs for total anomalous pulmonar venous connection during infancy. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* (133)6.

28. Boyes NG, Stickland MK, Fusnik S, Hogeweide E, Fries JTJ, et al. Physical activity modulates arterial stiffness in children with congenital heart disease: A CHAMPS cohort study. *Congenit Heart Dis*. 2018 Jul;13(4):578-583.
29. Okamura Y, Kito M, Yasuda K, Baba R. Contributions of residual hypoxemia to exercise hyperventilation in Fontan patients. *Nagoya J Med Sci*. 2020 May;82(2):281-289.
30. Möller P, Weitz M, Jensen KO, Dubowy KO, Furck AK, et al. Exercise capacity of a contemporary cohort of children with hypoplastic left heart syndrome after staged palliation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009 Dec;36(6):980-5.
31. Reybrouck T, Gewillig M, Dumoulin M, van der Hauwaert LG. Cardiorespiratory exercise performance after Senning operation for transposition of the great arteries. *Br Heart J*. 1993 Aug;70(2):175-9.
32. Reybrouck T, Rogers R, Weymans M, Dumoulin M, Vanhove M, Daenen W, Van der Hauwaert L, Gewillig M. Serial cardiorespiratory exercise testing in patients with congenital heart disease. *Eur J Pediatr*. 1995 Oct;154(10):801-6
33. Samos F, Fuenmayor G, Hossri C, Elias P, Ponce L, Souza R, Jatene I. Exercise Capacity Long-Term after Arterial Switch Operation for Transposition of the Great Arteries. *Congenit Heart Dis*. 2016 Mar-Apr;11(2):155-9.
34. Singh TP, Curran TJ, Rhodes J. Cardiac rehabilitation improves heart rate recovery following peak exercise in children with repaired congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2007 Jul-Aug;28(4):276-9.
35. Tsai YJ, Li MH, Tsai WJ, Tuan SH, Liao TY, Lin KL. Oxygen uptake efficiency slope and peak oxygen consumption predict prognosis in children with tetralogy of Fallot. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Jul;23(10):1045-50.
36. Turley KR, Wilmore JH. Cardiovascular responses to treadmill and cycle ergometer exercise in children and adults. *J Appl Physiol* (1985). 1997;83(3):948-57.
37. Amiard V, Jullien H, Nassif D, Maingourd Y, Ahmaid S. Relationship between dyspnea increase and ventilatory gas Exchange thresholds during exercise in

children with surgically corrected heart impairment. *Int J Sports Med* 2007; 28:333-339.

38. Roseblum O, Katz U, Reuveny R, Williams CA, Dubnov-Raz G. Exercise performance in children and Young adults after complete and incomplete repair of congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* DOI 10.1007/S00246-015-1198-1.

39. Herdy AH, Ritt LE, Stein R, Araújo CG, Milani M et al. Teste Cardiopulmonar de exercício: fundamentos, aplicabilidade e interpretação *Arq Bra Cardiol* 2016; 107(5).

40. Scalco JC, Martins R, Keil PM, Mayera AM, Schiviskia CI. Propriedades de medida dos testes de capacidade funcional em crianças e adolescentes: revisão sistemática.

41. Calzolari E, Pastore E. Exercise testing as a rehabilitative/training tool. *Pediatr Cardiol* 1999; 20:85-87.

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

Anexo 2

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

(version for cohort-type studies)

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 | <input type="checkbox"/> |
| Experimental intervention | <input type="checkbox"/> |
| Comparator | <input type="checkbox"/> |
| Outcomes | <input type="checkbox"/> |

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 | <input type="text"/> |
| Experimental intervention | <input type="text"/> |
| Comparator | <input type="text"/> |

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 <u>N/PN</u> 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 / <u>PN / N</u> |
| 2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) Y , go to question 1.3. | | NA / Y / PY / PN / N / NI |
| 3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) Y , 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 | | |
|---|--|---|
| 4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains? | | NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI |
| 5. If <u>Y/PY</u> to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study? | | NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI |
| 6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention? Questions relating to baseline and time-varying confounding | | NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI |

| | |
|--|--|
| 7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding? | NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI |
| 8. If <u>Y/PY</u> to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study? Risk of bias judgement | NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI 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 <u>N/PN</u> to 2.1: go to 2.4 | <u>Y / PY</u> / <u>PN / N</u> / NI |
| 2. If <u>Y/PY</u> to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention? | NA / <u>Y / PY</u> / <u>PN / N</u> / NI |
| 3 If <u>Y/PY</u> 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 / <u>Y / PY</u> / <u>PN / N</u> / NI |
| 2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants? | <u>Y / PY</u> / PN / N / NI |
| 2.5. If <u>Y/PY</u> to 2.2 and 2.3, or <u>N/PN</u> to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases? | NA / <u>Y / PY</u> / 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? | <u>Y / PY</u> / PN / N / NI |

| | |
|--|---|
| 3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention? | <u>Y</u> / PY / PN / N / NI |
| 3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome? | Y / PY / <u>PN</u> / N / NI |
| 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 / <u>PN</u> / 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 / <u>PN</u> / 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? | <u>Y</u> / PY / PN / N / NI |
| 4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants? | <u>Y</u> / PY / PN / N / NI |
| 4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen? | <u>Y</u> / 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 / <u>Y</u> / 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? | <u>Y</u> / PY / PN / N / NI |
| 5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status? | Y / PY / <u>PN</u> / N / NI |
| 5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis? | Y / PY / <u>PN</u> / N / NI |
| 5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions? | NA / <u>Y</u> / PY / PN / N / NI |
| 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 / <u>Y</u> / 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 / <u>PN</u> / N / NI |
| 6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants? | Y / PY / <u>PN</u> / N / NI |
| 6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups? | <u>Y</u> / PY / PN / N / NI |
| 6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received? | Y / PY / <u>PN</u> / 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 / <u>PN</u> / N / NI |
| 7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship? | Y / PY / <u>PN</u> / N / NI |
| 7.3 ... different <i>subgroups</i> ? | Y / PY / <u>PN</u> / 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 |