

## Anexo 1. Material suplementar – Análise de risco de viés

### Quadro Suplementar 1. Avaliação de risco de viés dos estudos experimentais *in vitro* pela ferramenta OHAT<sup>34</sup>

DOMÍNIO ARTIGO	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11
Tellez et al. (2021)	NA	NA	NA	+	NA	+	+	+	+	+	+
Manyanga et al. (2021)	NA	NA	NA	+	NA	++	-	++	++	+	+
Omaiye et al. (2019)	NA	NA	NA	+	NA	++	-	++	++	+	+
Yu et al. (2015)	NA	NA	NA	+	NA	++	-	++	+	+	+
Robin et al. (2022)	NA	NA	NA	+	NA	++	-	++	++	+	+
Tsai et al. (2020)	NA	NA	NA	+	NA	+	-	++	++	+	+
Lima et al. (2023)	NA	NA	NA	+	NA	+	-	++	++	+	+
Ganesan et al. (2020)	NA	NA	+	+	NA	+	+	++	++	+	+
Escobar et al. (2021)	NA	NA	+	+	NA	++	-	++	++	+	+

### CRITÉRIOS DE RISCO OHAT<sup>34</sup>

Definitely Low Risk of Bias **++**;

Probably Low Risk of Bias **+**;

Probably High Risk of Bias **(-/NR)**;

Definitely High Risk of Bias **(--)**;

Not applicable **(NA)**.

### Os 11 Domínios de Risco de Viés (OHAT)

**D1.** Geração da Sequência de Alocação: A sequência de alocação foi gerada de forma aleatória? (*Apenas para estudos experimentais/RCTs*).

**D2.** Ocultação da Alocação: A alocação foi devidamente ocultada até o momento da inclusão no estudo?

**D3.** Seleção e Representatividade: Os participantes foram selecionados de forma a serem representativos da população de interesse e minimizar o viés de seleção? (*Foco em estudos observacionais*).

**D4.** Confounding (Fatores de Confusão): As variáveis de confusão (potenciais interferentes) foram identificadas e controladas adequadamente no desenho ou na análise?

**D5.** Cegamento dos Participantes e Pessoal: Os participantes e a equipe do estudo desconheciam a alocação do tratamento ou o nível de exposição durante o estudo?

**D6.** Confiança na Caracterização da Exposição: Os métodos utilizados para medir a exposição (ex: níveis séricos, dosagem química, questionários) são válidos e confiáveis?

**D7.** Cegamento dos Avaliadores de Desfecho: Os pesquisadores que avaliaram os resultados desconheciam a qual grupo (exposto ou controle) o indivíduo pertencia?

**D8.** Confiança na Medição do Desfecho: Os critérios e métodos para diagnosticar ou medir o desfecho (resultado clínico) foram aplicados de forma consistente e válida?

**D9.** Dados de Desfecho Incompletos (Atrição): Os dados de desfecho estão completos para todos os grupos? As perdas de seguimento foram explicadas e tratadas estatisticamente?

**D10.** Relato Seletivo de Desfechos: Todos os resultados medidos foram relatados, ou houve omissão de dados que não apresentaram significância estatística?

**D11.** Outras Fontes de Viés: Existem outras ameaças à validade interna (ex: sensibilidade do ensaio, contaminação do grupo controle, financiamento conflituooso)?

**Quadro Suplementar 2.** Avaliação risco de viés dos estudos observacionais com exposição a vape, pela ferramenta ROBINS-E<sup>33</sup>

ARTIGO	ÍTEM	Hamad et al. (2021)	Guo et al. (2021)	Tomassi et.al (2019)	Pandarathodiyil et al. (2021)	Benderlinni et. al. (2020)
<b>DOMÍNIO</b>						
<b>D1</b>	<b>1.1</b>	PN	PN	PN	PN	PN
<b>Viés devido a Confusão</b>	<b>1.2</b>	PN	PS	PS	PN	PN
	<b>1.3</b>	N	N	N	N	N
	<b>1.4</b>	PS	PS	PS	PS	PS
<b>D2</b>	<b>2.1</b>	S	S	S	S	S
<b>Viés na Medição da Exposição</b>	<b>2.2</b>	PS	S	PN	PN	PN
	<b>2.3</b>	PS	PS	PS	PS	PS
	<b>2.4</b>	PN	PN	PN	PN	PN
<b>D3</b>	<b>3.1</b>	PS	PS	PS	PS	PS
<b>Viés na Seleção de Participantes</b>	<b>3.2</b>	S	PS	PS	PS	PS
	<b>3.3</b>	S	N	N	N	N
<b>D4</b>	<b>4.1</b>	PN	PS	PS	PS	PS
<b>Viés Pós-Exposição</b>	<b>4.2</b>	PS	PN	PN	PN	PN
<b>D5</b>	<b>5.1</b>	PS	PS	PS	PS	PS
<b>Viés devido à Falta de dados</b>	<b>5.2</b>	S	S	S	S	S
	<b>5.3</b>	PN	PN	PN	PN	PN
<b>D6</b>	<b>6.1</b>	S	S	S	S	S
<b>Viés na Medição do Desfecho</b>	<b>6.2</b>	S	S	S	PS	PS
	<b>6.3</b>	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I
<b>D7</b>	<b>7.1</b>	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I
<b>Viés na Seleção do Resultados</b>	<b>7.2</b>	PS	PS	PS	PN	PN
<b>RISCO GLOBAL</b>		<b>MODERADO À SÉRIO</b>	<b>MODERADO</b>	<b>MODERADO</b>	<b>MODERADO À SÉRIO</b>	<b>SÉRIO</b>

Respostas possíveis: Sim (S), Parcialmente sim (PS), Não (N), parcialmente não (PN) e Sem informação (S/I)

Risco Robins-E	Critério de Julgamento
<b>Baixo</b>	Baixo risco em <b>todos</b> os domínios (equivalente a um ensaio clínico de alta qualidade).

<b>Moderado</b>	Risco moderado em <b>pelo menos um domínio</b> , mas nenhum sério ou crítico.
<b>Sério</b>	Risco sério em pelo menos um domínio, <b>mas nenhum crítico</b> .
<b>Crítico</b>	Risco <b>crítico em pelo menos um domínio</b> . O estudo é considerado inválido.
<b>Sem Informação</b>	Falta de clareza em domínios chave para permitir um julgamento.

## **Robins-E - Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Exposures**

### **Domínio 1: Viés devido a Confusão (Confounding)**

- 1.1 Os autores controlaram todos os domínios de confusão importantes identificados no protocolo (ou na fase de planeamento)?
- 1.2 Os fatores de confusão controlados foram medidos de forma válida e fiável?
- 1.3 Os autores controlaram variáveis pós-exposição (mediadores) que podem ter sido afetadas pela exposição?
- 1.4 Existe evidência (ex: através de controles negativos) de que pode haver confusão não controlada residual importante?

### **Domínio 2: Viés na Medição da Exposição**

- 2.1 O método de medição da exposição foi o mesmo para todos os participantes?
- 2.2 A medição da exposição foi válida e fiável?
- 2.3 A medição da exposição foi cega em relação ao estado do desfecho (outcome)?
- 2.4 Existe a possibilidade de erro de medição diferencial (ligado ao desfecho)?

### **Domínio 3: Viés na Seleção de Participantes**

- 3.1 A seleção para o estudo (ou para a análise) foi feita com base em variáveis medidas antes do início da exposição?
- 3.2 A seleção foi independente da exposição e do desfecho (ou do risco do desfecho)?
- 3.3 O início do seguimento (follow-up) e o início da exposição coincidiram?

### **Domínio 4: Viés devido a Intervenções Pós-Exposição**

- 4.1 Ocorreram intervenções ou exposições adicionais após o início da exposição principal que possam afetar o desfecho?
- 4.2 Essas intervenções ou co-exposições foram equilibradas entre os grupos ou devidamente ajustadas na análise?

### **Domínio 5: Viés devido a Dados em Falta (Missing Data)**

- 5.1 Os dados sobre o desfecho estavam disponíveis para todos (ou quase todos) os participantes que iniciaram o estudo?
- 5.2 Os dados sobre a exposição estavam disponíveis para todos os participantes?
- 5.3 Existem razões para acreditar que a falta de dados está relacionada com o valor real desses dados (ex: pessoas com piores desfechos saíram do estudo)?

### **Domínio 6: Viés na Medição do Desfecho**

**6.1** O método de medição do desfecho foi o mesmo para todos os participantes?

**6.2** A medição do desfecho foi válida e fiável?

**6.3** Os avaliadores do desfecho estavam cegos para o estado de exposição dos participantes?

### **Domínio 7: Viés na Seleção do Resultado Relatado**

**7.1** O resultado reportado corresponde a uma análise previamente especificada num protocolo ou plano de análise estatística?

**7.2** O resultado reportado foi selecionado entre várias medições do desfecho ou múltiplas análises (ex: diferentes formas de categorizar a exposição)?