

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
ESCOLA FIOCRUZ DE GOVERNO  
DIRETORIA REGIONAL DE BRASÍLIA  
MESTRADO PROFISSIONAL EM POLÍTICAS PÚBLICAS EM SAÚDE

Maria Cristina de Paula Scandiuzzi

RASTREAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL: overview de revisões  
sistemáticas

Brasília

2017

Maria Cristina de Paula Scandiuzzi

RASTREAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL: *overview* de revisões  
sistemáticas

Dissertação apresentada à Escola Fiocruz de Governo como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Políticas Públicas em Saúde na linha de pesquisa Vigilância e Gestão em Saúde.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Flávia Tavares Silva Elias

Brasília

2017

S283r Scanduzzi, Maria Cristina de Paula  
Rastreamento do câncer colorretal: *overview* de revisões sistemáticas / Maria Cristina de Paula Scanduzzi – Brasília, 2017  
101 p.

Dissertação (Mestrado Profissional em Políticas Públicas em Saúde) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Fiocruz de Governo, Diretoria Regional de Brasília, 2017.

Orientação: Flávia Tavares Silva Elias.

1. Neoplasia colorretal 2. Programa de rastreamento 3. Revisão 4. Política Pública 4. Saúde I. Elias, Flavia Tavares Silva II. Título.

CDU 616.351

Maria Cristina de Paula Scandiuzzi

**RASTREAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL: *overview* de revisões  
sistemáticas**

Trabalho de conclusão de Dissertação apresentada à Escola Fiocruz de Governo como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Políticas Públicas em Saúde, na linha de pesquisa Vigilância e Gestão em Saúde.

Aprovado em 23/08/2017.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Flávia Tavares Silva Elias. Orientadora, Fiocruz - Brasília

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Érica Tatiane da Silva. Fiocruz - Brasília

---

Dr. Sandro José Martins. Ministério da Saúde (MS)

*Dedico este trabalho aos meus amores, Elisa e Alexandre, por despertarem o melhor em mim.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Deus pela vida e por seu amor incondicional. Agradeço à Nossa Senhora, por sua misericórdia e a Santo Antônio por ser meu protetor.

À minha família: tenho comigo o melhor companheiro que jamais poderia sonhar, a filha mais desejada, a mãe consoladora, os irmãos mais solidários, sobrinhos queridos, sogro e cunhados prestativos.

Ao meu pai, que sempre me incentivou nos estudos, e que hoje não está mais aqui.

À minha orientadora, Flávia Elias, por sua perspicácia, sensibilidade e por estar sempre disposta a compartilhar sua experiência.

À banca examinadora por suas valiosas contribuições.

À equipe do Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias em Saúde da Fiocruz Brasília, por estarem sempre de portas abertas.

Aos meus amigos, por acreditarem em mim e desejarem sempre o melhor.

Aos amigos da Gerência de Câncer, vocês foram fonte de inspiração e apoio.

Aos amigos e colegas do Hospital de Apoio de Brasília e da Secretaria de Saúde, em especial Anelise Pulschen, por perdoar minhas ausências com tanta generosidade e por ser grande incentivadora da educação.

Aos colegas que comigo tentaram implantar um programa de rastreamento para o câncer colorretal no Distrito Federal e que diretamente influenciaram na escolha deste tema.

Aos doadores de órgãos: sou testemunha deste ato de amor.

Aos colegas do mestrado: ao longo destes dois anos conheci pessoas brilhantes, geniais e bem humoradas. Obrigada pelos ensinamentos e pelas risadas #ésóummestrado!

Aos professores do mestrado, vocês engrandeceram nosso mundo, nos abriram portas e direcionaram nosso entusiasmo.

*O que me desgosta são as pessoas desprovidas de imaginação. Os “homens vazios” de T.S. Eliot. Gente que preencheu esse vazio, esse vácuo deixado pela ausência de imaginação, com a palha da insensibilidade, e anda por aí sem ao menos se dar conta do que aconteceu com eles. (Oshima, em Kafka à beira-mar, de Haruki Murakami)*

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O câncer colorretal é a segunda causa de morte por câncer no Brasil, o diagnóstico é tardio, com poucas chances de cura. A morbimortalidade pode ser reduzida com programas de rastreamento.

**OBJETIVO:** Analisar estratégias para rastreamento do câncer colorretal, visando elaborar recomendação para o Sistema Único de Saúde.

**MÉTODOS:** *Overview* de revisões sistemáticas com busca em sete bases de dados da literatura científica entre 09 a 11/2016.

**RESULTADOS:** De 760 revisões, 28 atenderam aos critérios de inclusão e dez foram eleitas por apresentar média e alta qualidade. Não foram encontradas revisões ou estudos primários em países de média renda. Os achados mostraram que o rastreamento da população acima de 45 anos, com teste de sangue oculto nas fezes baseado em guaiaco reduz a mortalidade em 16%; eventos adversos relacionaram-se à investigação complementar. A principal barreira de implementação reside na adesão ao teste de rastreio, influenciada por necessidade de dieta, manuseio de fezes, forma de distribuição do teste e intervenções entre a equipe de saúde e população. Barreiras estruturais também foram relatadas. A participação do indivíduo na realização do teste imunoquímico de sangue oculto nas fezes foi maior quando comparado ao teste baseado em guaiaco (RR 1,21; IC 95% 1,09-1,33).

**CONCLUSÃO:** O rastreamento com testes não invasivos reduz a mortalidade por câncer colorretal. Questões de implementação são decisivas para o impacto do rastreamento nos indicadores de saúde. Programas organizados de base populacional produzem maior equidade de acesso.

**Palavras-chave:** Neoplasias Colorretais, Programas de Rastreamento, Revisão



## **ABSTRACT**

**BACKGROUND:** Colorectal cancer is the second leading cause of death by cancer in Brazil; diagnosis is often late, with lower chances of cure. Morbidity and mortality can be reduced by screening programmes.

**OBJECTIVE:** Evaluate strategies for colorectal cancer screening, aiming at proposing a policy for the Unified Health Care System.

**METHODS:** Overview of systematic reviews; seven literature databases were searched, from 09/2016 and 11/2016.

**RESULTS:** From 760 reviews, 28 met the inclusion criteria and 10 were included by achieving moderate and high methodological quality. The search did not retrieve any studies performed in middle income countries. The findings supported that screening adults over 45 years old with the guaiac fecal occult blood test reduces mortality by 16%; adverse events were related to further investigation. The main barrier to implement screening is related to population participation rate, affected by dietary restrictions, feces manipulation, ways of delivering the test and interventions between the health care provider and the target population. Structural barriers were also reported. Participation rates were higher for the immunochemical test compared to guaiac (RR 1,21; IC 95% 1,09-1,33).

**CONCLUSION:** Screening for colorectal cancer with non-invasive tests reduces specific mortality. Implementation issues are key to achieve health indicators. Population based screening programmes enhance equity of access.

**Key words:** Colorectal Neoplasms, Mass Screening, Review

## **LISTA DE FIGURAS**

FIGURA 1 - FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS OBTIDAS NA ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	32
---	----

## **LISTA DE QUADROS**

QUADRO 1 - ESTRATÉGIAS PARA RASTREAMENTO SEGUNDO A FORÇA TAREFA CANADENSE EM SAÚDE PREVENTIVA, 2016 .....	24
QUADRO 2 - ESTRATÉGIA DE BUSCA NAS BASES DE DADOS DA LITERATURA CIENTÍFICA .....	28

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CLASSIFICAÇÃO PELO <i>ASSESSING THE METHODOLOGICAL QUALITY ON SYSTEMATIC REVIEWS</i> (AMSTAR) .....	33
TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS ENTRE AS REVISÕES SISTEMÁTICAS DE HEWITSON 2011 E HOLME 2014 PARA AVALIAÇÃO DE MORTALIDADE ESPECÍFICA, MORTALIDADE GERAL E INCIDÊNCIA DE CÂNCER COLORRETAL .....	39
TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS ENTRE AS REVISÕES SISTEMÁTICAS PARA AVALIAÇÃO DE CONTEXTOS DE IMPLEMENTAÇÃO QUE COMPARARAM ENTRE OS TESTES BASEADOS EM GUAIACO E IMUNOQUÍMICO .....	48

## LISTA DE SIGLAS

AA Adenoma Avançado

AMSTAR *Assessing the Methodological Quality on Systematic Reviews* Acessando a Qualidade Metodológica de Revisões Sistemáticas

BVS Biblioteca Virtual em Saúde

CCR Câncer Colorretal

CCT Colonografia Computadorizada

CRD *Center for Reviews and Dissemination* Centro de Revisão e Disseminação

2D Bidimensional

3D Tridimensional

DF Distrito Federal

DNA Ácido Desoxirribonucleico

ECR Ensaio Clínico Randomizado

gFOBT *Guaiac Fecal Occult Blood Test*  
Exame de Sangue Oculto nas Fezes Baseado em Guaiaco

iFOBT *Immunochemical-Based Fecal Occult Blood Test*  
Exame de Sangue Oculto nas Fezes Imunoquímico

GM Gabinete do Ministro

HTA *Health Technology Assessment*, Avaliação de Tecnologias em Saúde

HNPCC *Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer*  
Câncer Colorretal Hereditário Não Polipose

IARC *International Agency for Research on Cancer* Agência Internacional para a Pesquisa em Câncer

IC Intervalo de Confiança

MESH *Medical Subject Headings* Vocabulário Controlado Médico

MS Ministério da Saúde

NA Não Avaliado

ND Não Disponível

NNR Números Necessários para Rastreamento

OCDE *Organisation for Economic Co-operation and Development*  
Organização para o Desenvolvimento Econômico e Cooperação

OMS Organização Mundial da Saúde

PAF Polipose Adenomatosa Familiar

PICO Pergunta, Intervenção, Comparador e Desfecho

PRISMA *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*  
Relatório Preferido de Itens para Revisões Sistemáticas e Metanálises

PROSPERO *International Prospective Register of Systematic Reviews*  
Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas

SUS Sistema Único de Saúde

USD *United States Dollars* Dólares Americanos

VPP Valor Preditivo Positivo

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>16</b>
1.1	CONTEXTUALIZAÇÃO	16
1.2	PERGUNTA DE PESQUISA	25
1.3	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
<b>2</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>27</b>
<b>3</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>31</b>
3.1	QUESTÃO CHAVE RELACIONADA AO MÉTODO DE RASTREIO E SEU IMPACTO NA MORTALIDADE ESPECÍFICA, GERAL E INCIDÊNCIA DO CÂNCER COLORRETAL	39
3.2	QUESTÃO CHAVE SOBRE EVENTOS ADVERSOS	43
3.3	QUESTÕES DE CONTEXTO DE IMPLEMENTAÇÃO	44
<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>52</b>
4.1	SUMÁRIO DOS RESULTADOS	52
4.2	PANORAMA MUNDIAL	54
4.3	LIMITAÇÕES	56
4.4	APLICAÇÕES PARA O CONTEXTO BRASILEIRO	56
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>61</b>
5.1	IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA	62
5.2	IMPLICAÇÕES PARA A PESQUISA	62
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>64</b>
	<b>APÊNDICE A - ESTRATÉGIA DETALHADA DE BUSCA NO PUBMED</b>	<b>72</b>
	<b>APÊNDICE B - ESTRATÉGIA DETALHADA DE BUSCA NA EMBASE</b>	<b>78</b>
	<b>APÊNDICE C -</b>	<b>79</b>
	<b>CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS ARTIGOS PARA A OVERVIEW</b>	<b>79</b>
	<b>APÊNDICE D - PROSPERO</b>	<b>81</b>
	<b>APÊNDICE E - AMSTAR</b>	<b>92</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Contextualização

O câncer colorretal é o terceiro câncer mais frequente em homens (746.000 casos, 10.0% do total) e o segundo em mulheres (614.000 casos, 9.2% do total da incidência de câncer) no mundo (1), excetuando-se os casos de câncer de pele não melanoma. Quase 55% dos casos ocorrem em regiões mais desenvolvidas. Há grande variação geográfica, e os padrões de incidência variam na magnitude de dez vezes em ambos os sexos ao redor do mundo, com as maiores taxas de incidência na Austrália/Nova Zelândia (taxa de incidência padronizada para a idade de 44,8 e 32,2 por 100.000 em homens e mulheres respectivamente), e as mais baixas na África Ocidental (4,5 e 3,8 por 100.000 em homens e mulheres respectivamente) (1). O câncer colorretal é principalmente uma doença de países desenvolvidos e de cultura ocidental (2).

A mortalidade é menor (694.000 mortes, 8,5% do total dos óbitos por câncer em ambos os sexos) em relação à incidência, com mais mortes (52%) nas regiões menos desenvolvidas do mundo, refletindo uma sobrevida inferior nestas regiões. A variação da taxa de mortalidade é menor, com a mais alta em ambos os sexos na Europa Central e Ocidental (20,3 por 100.000 para homens e 11,7 por 100.000 para mulheres), e as menores na África Ocidental (3,5 e 3,0, respectivamente) (1).

No Brasil, para 2016, foi estimada uma incidência de 16.660 casos novos de câncer colorretal em homens e 17.620 em mulheres (taxa de incidência padronizada de 16,84 por 100.000 para homens e 17,10 por 100.000 mulheres) (3). Apresenta grande variação regional, sendo o segundo câncer mais frequente na região sudeste (24,27 por 100.000 para homens e 22,66 por 100.000 em mulheres) e o quarto na região norte, onde tem a menor taxa de



incidência do país (5,34 por 100.000 para homens e 5,89 por 100.000 para mulheres). Quanto à mortalidade, em 2013 ocorreram 7.387 óbitos em homens e 8.024 óbitos em mulheres. A taxa de mortalidade padronizada para a população mundial (Brasil 2009 a 2013) mostrou-se 7,29 por 100.000 para homens e 6,27 por 100.000 para mulheres. A região sul apresenta as maiores taxas de mortalidade do país (9,93 por 100.000 para homens e 7,75 por 100.000 para mulheres) enquanto as menores taxas são registradas na região norte (3,13 por 100.00 para homens e 3,41 por 100.000 para mulheres) (3–5).

No Distrito Federal (DF) o câncer colorretal é o terceiro câncer mais incidente em ambos os sexos, e para 2016 foram previstos 240 casos novos em homens e 330 em mulheres com taxa de incidência bruta de 17,24 e 22,17 por 100.000 para homens e mulheres respectivamente (3). Em 2013 ocorreram 210 mortes, representando a segunda causa de morte por câncer em ambos os sexos, antecedido apenas pelo câncer de pulmão; 104 em homens, representando a quarta causa de morte por câncer (antecedido por pulmão, próstata e estômago) e 106 em mulheres, representando a terceira causa de morte por câncer (antecedido por mama e pulmão), com taxa de mortalidade padronizada para a população mundial de 10,34 por 100.000 e 8,64 por 100.000 para homens e mulheres respectivamente, considerando o período de 2009 a 2013. Representa 9,5% das mortes por neoplasias e em cinco anos (2009 a 2013) observa-se um aumento de 30% no número absoluto de mortes por esta causa específica, enquanto no Brasil em geral este acréscimo está na ordem de 23,6%. Quase dois terços dos óbitos atingem pessoas com idade superior ou igual a 60 anos (67,27%, DF 2009 a 2013). Sua maior incidência ocorre na faixa etária entre 50 e 70 anos(3–5).

Apesar de enormes avanços no tratamento da doença ocorridos nas últimas décadas, a sobrevida global em cinco anos é estimada em 58,2% e 55,9% respectivamente para cólon e reto, no Brasil (6). Apenas 41% de todas as neoplasias colorretais são diagnosticadas e tratadas em estágio localizado, sem envolvimento linfático. A sobrevida em 5 anos, quando o

tumor está limitado à parede retal é de 70%, baixando para 40% para aqueles com doença não localizada. Nos doentes cujo câncer colorretal é detectado em fase assintomática, o índice de sobrevivência de 5 anos alcança 90% (7). A falta de acesso ao diagnóstico precoce faz com que a maioria dos doentes sejam diagnosticados somente quando há sintomas, tornando o tratamento complexo, dispendioso e invasivo, com necessidade de cirurgia, quimioterapia e radioterapia, gerando impacto econômico, psicológico e social negativos.

No entanto, o câncer colorretal pode ser considerado uma doença passível de detecção precoce ou prevenção secundária, e parte das mortes podem ser evitadas, na medida em que se conhece a história natural da doença. Este câncer tem a particularidade de exibir lesão precursora conhecida, a saber o pólipó adenomatoso. Estima-se que 95% dos casos de câncer colorretal têm como origem a lesão adenomatosa polipóide ou plana (8). O tempo estimado para aparecimento do adenoma, seu crescimento e transformação em câncer é entre 10 e 15 anos, período este suficientemente longo para permitir a intervenção através de uma política pública de rastreamento por meio da identificação de lesões precoces ou localmente avançadas, ressecção e, portanto, prevenção e tratamento precoce do câncer (7,9).

A maioria dos casos de câncer colorretal são esporádicos, e ocorrem em pessoas com risco habitual para o desenvolvimento da doença. Estima-se que 75% dos casos ocorram em pessoas sem fatores de risco elevado para o desenvolvimento do câncer colorretal, enquanto 20% dos casos ocorrem em pessoas com história familiar. O restante ocorre em pessoas com história familiar de câncer colorretal hereditário na forma de polipose adenomatosa familiar (PAF) ou câncer colorretal hereditário não polipose (HNPCC), ou com diagnóstico de doença inflamatória intestinal (8).

A idade é certamente o maior fator de risco para o desenvolvimento do câncer colorretal e a probabilidade de desenvolver câncer colorretal na idade jovem é tipicamente muito baixa (7). Mais de 90% dos casos de câncer colorretal ocorrem em pessoas acima de 50

anos (10). Entre indivíduos com idade entre 45 e 55 anos, a incidência de câncer colorretal é de 25 por 100.000 por ano. No entanto em indivíduos com idade de 75 anos ou superior a taxa de incidência é de 300 por 100.000 por ano. A presença de adenomas é comum em grupos etários mais velhos, e um terço da população acima de 60 anos irá desenvolver pelo menos um adenoma. A maioria dos pólipos adenomatosos são assintomáticos e permanecem não diagnosticados, e a maioria não cursa com evolução em câncer (7).

A classificação de risco para desenvolvimento do câncer colorretal leva em consideração fatores epidemiológicos e de biologia molecular. O rastreamento deve ser individualizado segundo o risco para desenvolvimento da doença. Como população de baixo risco entende-se pessoas com idade superior a 50 anos e sem outros fatores de risco para câncer colorretal; por risco moderado classificam-se as pessoas com história familiar de câncer colorretal em um ou mais parentes de primeiro grau, história pessoal de pólipo maior do que um centímetro ou múltiplos pólipos de qualquer tamanho e os indivíduos com antecedente pessoal de câncer colorretal tratados com intenção curativa e como alto risco são classificadas as pessoas com história familiar de câncer colorretal hereditário na forma de PAF (polipose adenomatosa familiar) ou HNPCC (câncer colorretal hereditário não polipose), ou com diagnóstico de doença inflamatória intestinal na forma da pancolite ou colite esquerda (7).

A alta incidência, fase pré clínica longa, lesão precursora reconhecida e facilmente tratável, os altos custos envolvidos no tratamento da doença, e a correlação da mortalidade com o estadiamento da doença, faz com que o câncer colorretal seja altamente adequado para o rastreamento populacional.

O rastreamento é uma ação dirigida à população assintomática, na fase subclínica da doença. Seu objetivo é o de reduzir a incidência de câncer invasivo e mortalidade na população, descobrindo-o em seus estágios iniciais latentes. O exame de rastreamento não é

diagnóstico, havendo portanto a necessidade de complementação de exames. Deve ter como característica ser pouco invasivo, de baixo custo e fácil aceitação pela população. Seu sucesso depende do recrutamento populacional adequado, da realização de um exame apropriado, que seja bem aceito, e do seguimento dos pacientes com resultados alterados nesses testes, além da repetição do exame em intervalos pré-estabelecidos (11).

Basicamente existem duas modalidades de rastreamento: oportunístico e organizado. O rastreamento oportunístico ocorre quando o profissional de saúde consegue aproveitar o momento em que a pessoa procura o serviço de saúde por algum outro motivo para rastrear alguma doença ou fator de risco. O rastreamento organizado é sistematizado, de abrangência populacional, para a detecção precoce de uma determinada doença. Em geral o rastreio organizado é realizado por uma rede de serviços de saúde com a responsabilidade de prover a todas as pessoas incluídas no programa a continuidade do processo diagnóstico até o tratamento do problema quando detectado. Estabelecer um programa de rastreamento somente se justifica quando há condições de oferta de diagnóstico definitivo e de tratamento para a condição rastreada (12).

O exame de sangue oculto nas fezes é o mais habitualmente usado como exame inicial para rastreamento do câncer colorretal. É de baixo custo inicial, não invasivo e pode ser realizado em casa, pelo próprio paciente, exigindo poucos recursos. De acordo com revisões sistemáticas da literatura a respeito da acurácia diagnóstica dos testes de sangue oculto nas fezes disponíveis no mercado, temos a considerar que são basicamente de dois tipos: o primeiro, baseado em guaiaco, detecta a atividade da pseudoperoxidase do heme, livre ou na forma de hemoglobina; o segundo tipo de teste para detecção de sangue oculto nas fezes é o teste imunológico, que usa anticorpos que são específicos para a hemoglobina humana, albumina ou outros componentes do sangue. Com relação à performance dos testes, há uma ampla variação em sensibilidade, especificidade, positividade e valor preditivo

positivo (VPP), de acordo com a marca e estudo realizado. Um estudo canadense do programa de cuidado baseado em evidência, realizou busca sistemática da literatura para identificar ensaios clínicos randomizados que comparavam testes para detecção de sangue oculto nas fezes do tipo imunoquímicos com o guaiaco, para programas de rastreamento de base populacional, e concluíram que a sensibilidade do exame imunoquímico tanto para detecção de câncer colorretal e adenomas avançados (AA) comparado ao teste guaiaco padrão, evidência obtida em um único estudo, foi superior. Dois ensaios clínicos randomizados de origem holandesa, demonstraram que a especificidade foi menor nos testes imunoquímicos quando comparados ao guaiaco, para detecção tanto de câncer colorretal e adenoma avançado. Esses estudos, em contraste, apontaram maior positividade do exame imunoquímico comparado ao guaiaco. Em relação ao valor preditivo positivo, não houve diferença significativa na detecção tanto de câncer quanto adenoma avançado. Para estas análises o valor de corte considerado para o teste imunoquímico foi de 100ng/ml (13,14).

Em relação à coleta e processamento do exame, os testes baseados em guaiaco exigem a coleta de vários espécimes de fezes, geralmente duas de cada amostra de fezes de três evacuações consecutivas e requer dieta livre de carnes vermelhas. Por não ser específico para a hemoglobina humana, pode haver reação com peroxidase de plantas e da carne vermelha, e com sangramento proveniente do trato digestivo superior. A leitura do teste é visual, realizada a olho nu por técnico treinado. Os testes imunoquímicos são específicos para a hemoglobina humana, e são mais específicos que os baseados em guaiaco para sangramentos do intestino distal (cólon e reto). O teste pode ser realizado em uma única amostra de fezes ou em duas amostras consecutivas. Podem ser lidos de forma automática, com resultado numérico ou a olho nu, a partir de uma mudança de cor na tira (15).

Com relação à conservação dos espécimes coletados, há grande variação em relação aos testes imunoquímicos, a depender da temperatura ambiente e do tempo para o

processamento das amostras. Este fator é relevante para a implantação de programas de rastreio de base populacional (13).

Três ensaios clínicos randomizados compararam a adesão aos testes imunquímicos e baseados em guaiaco (total 31.038 pessoas). A participação dos indivíduos foi significativamente maior no braço que usou o teste imunquímico. Este resultado pode ser devido ao menor manuseio de fezes e a não necessidade de dieta ou preparo (16–18).

Dentre os demais exames existentes disponíveis para o rastreamento do câncer colorretal, além do teste de pesquisa de sangue oculto nas fezes, há os exames de imagem do cólon, sendo eles o exame contrastado com ar e enema baritado, a colonografia computadorizada (CCT ou colonoscopia virtual), a sigmoidoscopia flexível e a colonoscopia. São exames de custos mais elevados que os de sangue oculto nas fezes, que exigem maior aporte tecnológico de imagem e especialistas nas áreas de radiologia e endoscopia ou coloproctologia. Habitualmente são usados como exames para a detecção de pólipos e câncer, como um segundo ou terceiro exame para o rastreamento, e precedidos de indicação formal, como exame de sangue oculto nas fezes positivo, ou sinais e sintomas de câncer colorretal. Todos exigem preparo com dieta específica e uso de laxantes. Dentre os exames de imagem o de menor custo é o exame contrastado com ar e enema baritado, que utiliza o raio x simples para leitura. A literatura demonstra que o exame contrastado com ar e enema baritado é altamente sensível para a detecção de lesões cancerosas grandes, porém não é um bom exame para detecção de lesões pré cancerosas, não devendo ser indicado com este fim (19). É um exame seguro, com poucas complicações. A colonografia computadorizada pode ter maior ou menor sensibilidade a depender da tecnologia do equipamento de tomografia computadorizada, espessura do corte empregado e técnica (imagens em 2D ou 3D); é dependente da habilidade do radiologista. Cerca de 16% das pessoas submetidas à colonografia necessitarão de exame adicional, como sigmoidoscopia flexível ou colonoscopia

com biópsia. Os danos potenciais da colonografia estão associados aos procedimentos complementares necessários para a investigação diagnóstica. Os riscos de perfuração intestinal associados ao rastreamento com colonografia são estimados entre 0 a 6 por cada 1.000 exames. Deve ser considerado ainda o risco associado à radiação quando se opta por rastreamento com este método. A dose para um único exame é de 10 mSv, sendo considerada baixa, porém com as repetições necessárias ao longo dos anos pode haver algum dano em potencial (20).

Devido à invasividade, ao potencial de complicações, necessidade de preparo para o exame, dificuldades na oferta e custo mais elevado da retossigmoidoscopia e colonoscopia, uma estratégia eficiente e já adotada por muitos países para o rastreamento do câncer colorretal incorpora os dois exames: teste de sangue oculto nas fezes e a colonoscopia. Os pacientes candidatos ao rastreamento fazem no primeiro momento somente o teste de sangue oculto nas fezes. Os casos positivos são encaminhados para a colonoscopia. Recomenda-se o rastreamento em adultos com idade de 50 anos ou mais, na população sem risco elevado para câncer colorretal (21).

A Força Tarefa Canadense em Saúde Preventiva, em recente revisão de literatura analisou as várias estratégias para rastreamento disponíveis, e concluiu que o rastreamento realizado com teste de sangue oculto nas fezes baseado em guaiaco ou sigmoidoscopia flexível, reduz o diagnóstico de câncer colorretal em estádios avançados e morte por esta causa. Conclui que o benefício do rastreamento embora seja inequívoco, ao estratificá-lo nas faixas etárias de 50 a 59 anos e 60 a 74 anos, é muito mais impactante na faixa etária maior, devido a maior incidência de câncer com o envelhecimento; este estudo é o primeiro que evidencia tal resultado. Ao comparar os testes de sangue oculto disponíveis no mercado conclui que o imunológico é mais sensível que o baseado em guaiaco com especificidade semelhante, e que ambos não causam efeitos colaterais ou danos diretos às pessoas rastreadas;

avalia que não há estudo com metodologia adequada (ensaios clínicos randomizados) que possibilitem avaliar o impacto do rastreamento pelos métodos de colonoscopia, sangue oculto baseado em DNA fecal, enema baritado ou colonoscopia virtual; e portanto não recomenda o rastreio populacional com tais métodos e que a escolha do teste inicial a ser usado no rastreamento populacional deve levar em conta os recursos, disponibilidades de testes e preferências individuais (22). Este grupo não recomenda o rastreio em adultos acima de 75 anos (22). Com relação à frequência do rastreamento, considerações e complicações, as recomendações variam de acordo com o tipo de teste (Quadro 1).

**Quadro 1 - Estratégias para rastreamento segundo a Força Tarefa Canadense em Saúde Preventiva, 2016**

Testes fecais (não invasivos)	Frequência	Considerações	Complicações
Sangue oculto baseados em guaiaco	A cada 1 ou 2 anos	Requer dieta e manipulação de múltiplas amostras de fezes. Pode ser feito em casa.	Diretamente sem potencial de causar complicações. Necessitam complementação com exames de endoscopia.
Sangue oculto imunoquímico	A cada 1 ou 2 anos	Dispensa dieta. Maior acurácia.	
Sangue oculto imunoquímico DNA	A cada 1, 2 ou 3 anos	Mais falsos positivos em relação aos testes imunoquímicos. Nenhum ECR reporta benefício na mortalidade.	
<b>Testes de visualização direta</b>			
Enema baritado	Exame em desuso	Detecta lesões de grandes proporções. Não é um bom teste para rastreio. Exige dieta e preparo. Nenhum ECR reporta benefício na mortalidade.	Complicações relacionadas ao preparo. Necessita complementação com exame endoscópico ou cirurgia.
Colonografia computadorizada	A cada 5 anos	Requer dieta e preparo. A radiação é pequena, porém com as repetições pode ser um problema. Nenhum ECR reporta benefício na mortalidade.	Achados extracolônicos comuns (de 40 a 70%), levando a intervenções desnecessárias em até 37% dos casos. Necessita complementação com exame endoscópico ou cirurgia.
Sigmoidoscopia	A cada 10 anos associada ou não a exame de sangue oculto imunoquímico	Requer dieta e preparo. Num mesmo procedimento pode ser feito o rastreio e o tratamento dos achados.	Danos diretos e indiretos: desidratação, distúrbios hidroeletrólíticos, eventos cardiovasculares, perfuração intestinal (0,001%), sangramento intestinal maior (0,009%), morte (0,015%).
Colonoscopia	A cada 10 anos	Requer dieta e preparo. Num mesmo procedimento pode ser feito o rastreio e o tratamento dos achados. Nenhum ECR reporta benefício na mortalidade.	Danos diretos e indiretos: desidratação, distúrbios hidroeletrólíticos, eventos cardiovasculares, perfuração intestinal (0,061%), sangramento intestinal maior (0,11%), morte (0,035%).

Fonte: (22)



O Caderno de Atenção Primária, Rastreamento, do Ministério da Saúde recomenda o rastreamento do câncer de cólon e reto em adultos entre 50 e 75 anos de idade usando pesquisa de sangue oculto nas fezes, colonoscopia ou sigmoidoscopia com grau de recomendação “A” (12). Ou seja: não há hoje um consenso sobre qual o método de escolha para o rastreamento populacional a nível de saúde pública no país, tampouco sobre o tipo de rastreamento que deve ser implementado. Apesar da recomendação, desconhece-se que no país exista programa de rastreamento de base populacional para o câncer colorretal efetivamente implantado em municípios ou estados, ou mesmo, quais as tecnologias estão incorporadas para implantação do rastreamento.

Para reunir a melhor evidência científica disponível sobre qual o melhor método disponível para conduzir um rastreamento de base populacional, para países de média renda realizou-se um *overview* de revisões sistemáticas (23).

## **1.2 Pergunta de Pesquisa**

Diante das evidências obtidas em revisão de programas de rastreamento do câncer colorretal para países de alta renda, pergunta-se: Qual a melhor estratégia para rastreamento de câncer colorretal em programas de base populacional para países de média renda?

## **1.3 Objetivos Específicos**

Os objetivos específicos foram construídos em forma de questões chaves direcionadas à efetividade de testes para rastreamento, incidência de eventos adversos e contexto de implementação como aceitação e barreiras organizacionais, conforme segue:

Qual a efetividade de cada teste usado no rastreamento do câncer colorretal em termos de redução da mortalidade específica, geral, na incidência de câncer colorretal e na detecção de adenomas avançados em adultos assintomáticos e sem fatores de risco para o câncer colorretal para países de média renda? Há evidência que o benefício clínico do rastreamento possa ser diferente de acordo com os vários tipos de testes de rastreamento disponíveis?

Qual a incidência de efeitos adversos no rastreamento do câncer colorretal em adultos assintomáticos e sem fatores de risco para o câncer colorretal para países de média renda? O tipo de efeito adverso varia de acordo com o método de rastreamento ou subgrupo populacional que pode influenciar no risco para desenvolver câncer colorretal?

Qual método de rastreamento possui maior aceitação por parte da população rastreada? Este fator é determinante no estabelecimento de um programa de rastreamento organizado para países de média renda?

Quais são as principais barreiras para se estabelecer um programa de rastreamento de câncer colorretal para países de média renda? Há diferenças no tipo de rastreamento oferecido (organizado de base populacional ou oportunístico), para se atingir os benefícios clínicos desejados como redução da mortalidade específica, geral, incidência de câncer, e adenomas avançados?

## 2 METODOLOGIA

Para reunir a melhor evidência científica disponível sobre qual o melhor método disponível para conduzir um rastreamento de base populacional, para países de média renda, realizou-se um *overview* de revisões sistemáticas. Trata-se de um desenho de estudo que integra e sintetiza as informações de revisões sistemáticas existentes sobre um determinado tema, aplicando filtros de desenhos de estudo que fornecem o mais alto nível de evidências disponíveis em bases de dados virtuais (24,25). *Overview* de revisões sistemáticas são úteis para a tomada de decisão em saúde, particularmente aos formuladores de políticas públicas (25–27). Para se estabelecer um protocolo de *overview*, identificou-se a pergunta de pesquisa, o time de autores, os desfechos de interesse, a pesquisa e seleção de revisões sistemáticas para inclusão (23,27). Pergunta de pesquisa: qual a melhor estratégia para rastreamento de câncer colorretal em programas de base populacional para países de média renda, comparando-o ao rastreamento oportunístico.

O time de elaboração foi composto pela autora desta dissertação, Maria Cristina de Paula Scandiuzzi (MCPS) e sua orientadora, Flávia Tavares Silva Elias (FTSE), especialista em avaliação de tecnologias e políticas informadas por evidências. Colaboraram a especialista em coloproctologia da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, Silvana Marques e Silva (SMS), a oncologista Danielle Assad Xavier (DAX); a especialista em buscas sistematizadas, Ana Carolina Esteves da Silva Pereira (ACESP) e a estagiária Rayane Silva dos Santos (RSS), do Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias em Saúde da Fiocruz Brasília.

A estratégia de busca nas bases de dados foi construída por ACESP, MCPS e FTSE. A seleção dos artigos de revisão sistemática foi feita de forma independente por dois membros do grupo de elaboração MCPS e RSS. A extração dos dados estudos foi feita duplamente, e as discordâncias equacionadas por consenso entre as revisoras MCPS e RSS. A classificação no

AMSTAR e leitura completa dos artigos para elaboração da síntese duplamente por MCPS e FTSE. Colaboraram para a formulação das perguntas de interesse SMS e DAX.

Foram buscados os seguintes desfechos de interesse: 1) efetividade dos testes de rastreamento em termos de redução da mortalidade específica, geral, na incidência de câncer colorretal e na detecção de adenomas avançados em adultos assintomáticos e sem fatores de risco 2) incidência e perfil de efeitos adversos 3) aceitação por parte da população rastreada 4) barreiras para se estabelecer um programa de rastreamento para países de média renda.

A busca eletrônica da literatura foi conduzida em seis de setembro de 2016 e 16 de novembro de 2016, e realizada em sete bases de dados diferentes: Cochrane Library, Pubmed, Scopus, Health Systems Evidence, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Science Direct e Embase. Foi utilizado uma combinação de vocabulário controlado, filtros, combinando termos *MESH* e as seguintes *keywords*: *mass screening*, *colorectal cancer* e *systematic review*. A estratégia de busca encontra-se especificada por bases de dados (Quadro 2) e a estratégia detalhada para o Pubmed e EMBASE encontram-se nos Apêndices A e B respectivamente. Foi utilizado um gerenciador de referências (Mendeley) para identificar e excluir os estudos duplicados. Não houve delimitação de ano de publicação e quanto à língua de publicação foram selecionados artigos em inglês, espanhol e português. Verificou-se as referências das revisões selecionadas.

**Quadro 2- Estratégia de Busca nas Bases de Dados da Literatura Científica**

Base de Dados	Data da Busca	Termos de Busca	Filtros	Resultados
Pubmed	06/09/2016	<i>mass screening AND colorectal neoplasms AND developing countries</i>	<i>Systematic Reviews</i>	376
Cochrane	06/09/2016	<i>mass screening AND colorectal neoplasms</i>	<i>Systematic Reviews</i>	3
Scopus	06/09/2016	<i>mass screening AND colorectal neoplasms AND systematic review</i>	<i>Review</i>	52
Science Direct	06/09/2016	<i>mass screening AND colorectal neoplasms OR colorectal cancer</i>		128

		<i>AND systematic reviews</i>		
BVS	06/09/2016	<i>mass screening AND colorectal neoplasms</i>	<i>Overview OR Systematic Reviews</i>	13
Health Systems Evidence	06/09/2016	<i>mass screening AND colorectal neoplasms</i>	<i>Systematic Reviews of Effects, Addressing Other Questions, in Progress, Being Planed</i>	12
Embase	16/11/2016	<i>mass screening AND colorectal câncer AND systematic review</i>		176
Total: 760				

Fonte: a autora 2016

Para orientar a seleção das revisões sistemáticas foram utilizados critérios de inclusão e exclusão previamente definidos, delineados conforme protocolo definido, a saber como critérios de inclusão: população de adultos assintomáticos com idade acima de 45 anos que não apresentam fatores de risco elevados para o câncer colorretal; intervenções como rastreamento com colonoscopia, retosigmoidoscopia flexível, enema baritado, teste para sangue oculto nas fezes, baseado em guaiaco (gFOBT) ou imunoquímico (iFOBT); comparando entre rastreamento de base populacional organizado ou oportunístico, ou comparado ao não rastreamento; avaliando desfechos como mortalidade geral e específica para o câncer colorretal, incidência de câncer colorretal, estadiamento do câncer colorretal, incidência de adenomas avançados, efeitos adversos dos rastreamento (complicações), como sangramento (requerendo ou não hospitalização), perfuração intestinal, morte, relacionados ao teste de rastreio ou ao teste de confirmação diagnóstica; adesão ao rastreamento; barreiras para se estabelecer um programa de rastreamento. Buscou-se por revisões sistemáticas da literatura, com ou sem metanálise. Foram considerados os seguintes critérios de exclusão: idade inferior a 45 anos, adultos com risco médio ou elevado para o câncer colorretal tais como parentes de primeiro grau com câncer colorretal, polipose adenomatosa familiar (PAF), câncer colorretal hereditário não associado à polipose (HNPCC), doença inflamatória

intestinal (colite, doença de Crohn), história prévia de pólipos ou câncer colorretal, pessoas sintomáticas para o câncer colorretal (sangramento retal ou anemia por deficiência de ferro), mutações genéticas associadas ao câncer colorretal; testes em fase de pesquisa, incidência de pólipos não adenoma avançados, acurácia diagnóstica, estudos em países de alta renda e estudos primários, *Health Technology Assessment* (HTA) ou guidelines (Apêndice D).

As discordâncias foram equacionadas por meio de consenso entre as revisoras (28). Os artigos selecionados foram classificados em qualidade pelo *checklist a measurement tool to asses reviews* (AMSTAR), uma ferramenta de medição para avaliar revisões sistemáticas (29). As revisões com pontuação entre 0 a 3 no AMSTAR são consideradas de baixa qualidade, e foram desconsideradas na extração de dados. Para a análise detalhada dos dados, considerou-se as revisões sistemáticas classificadas como média (pontuação no AMSTAR entre 4 a 7) e alta qualidade (pontuação no AMSTAR entre 8 a 11, sendo 11 a pontuação máxima) (29). As revisões selecionadas foram caracterizadas segundo autor, ano, país, número de estudos primários incluídos na revisão, se incluiu países de média renda nos estudos primários, população, intervenção, comparador, tipo de rastreamento, desfechos, resultados e pontuação no AMSTAR. Não foi possível realizar medidas sumárias em meta-análises por tipo de desfechos devido à heterogeneidade dos achados.

O protocolo da *overview* foi registrado na plataforma PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*), Centre for Reviews and Dissemination, University of York, sob número CRD42016032614, no seguinte endereço eletrônico:

[https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.asp?ID=CRD42016032614](https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42016032614)

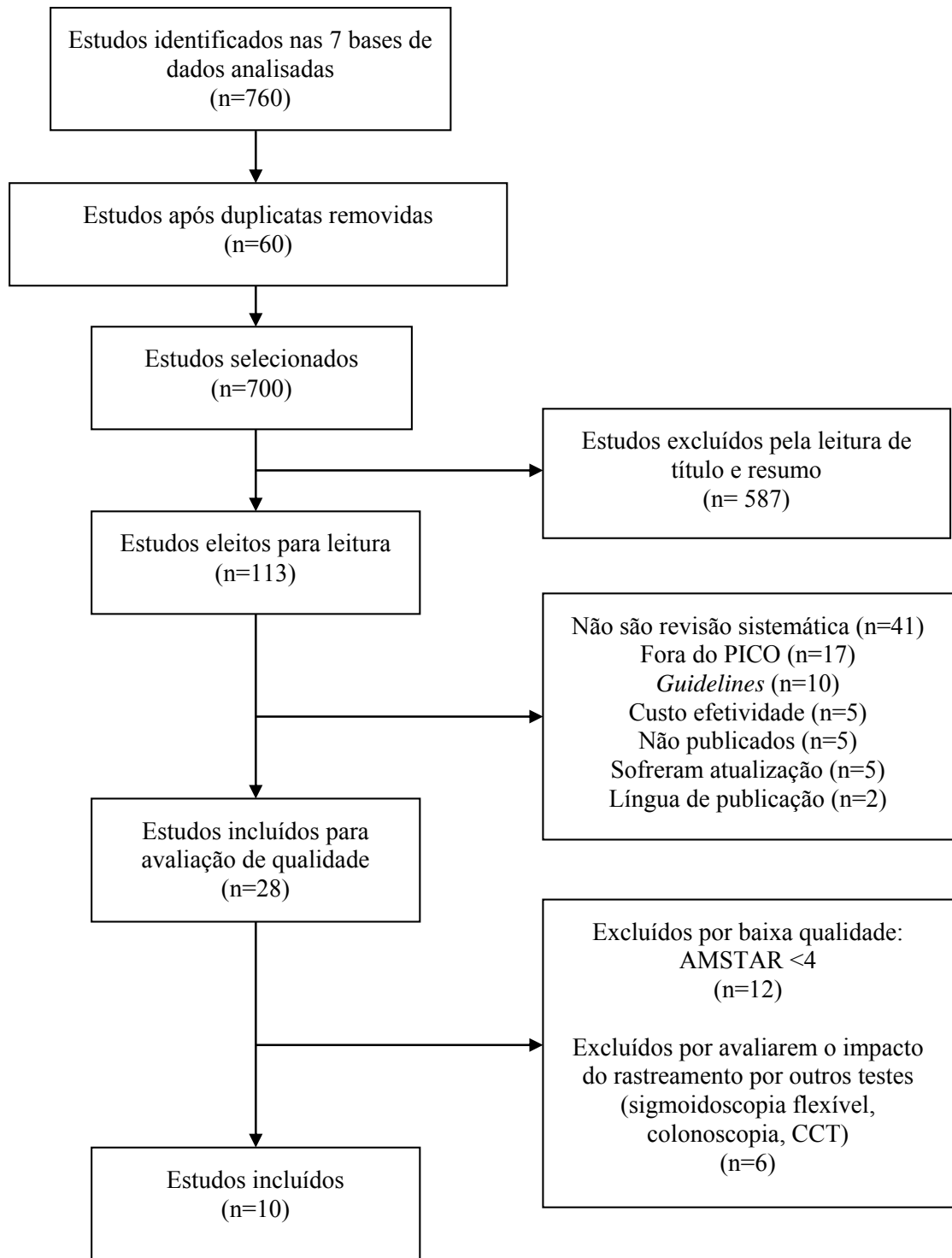
(Apêndice C).

### 3 RESULTADOS

Foram encontrados 760 artigos oriundos de sete bases de dados, dos quais, após exclusão de duplicados, restou 700 artigos. Após leitura de título e resumo, foram excluídos 587 artigos. Dos 113 restantes, foi feita leitura dos artigos, sendo excluídos 41 por não serem revisões sistemáticas, 17 por estarem fora da pergunta PICO, com especial motivo a população estudada ser fora da faixa etária preconizada para rastreamento ou de alto risco para desenvolver o câncer colorretal, 10 por serem revisões de especialistas ou *guidelines*, cinco por se tratarem de estudo de custo efetividade, cinco por serem artigos que sofreram atualizações, cinco *abstracts*, e dois artigos por estarem em língua estrangeira não compreensível para a autora a saber mandarim e húngaro (Apêndice E). Resultaram 28 artigos de revisão sistemática cuja temática atendeu à pergunta do estudo.

Das 28 revisões sistemáticas selecionadas foi feita a leitura completa e classificação de acordo com o desfecho principal abordado, a fim de responder às perguntas de pesquisa. A leitura completa das revisões sistemáticas encontradas mostrou tratar-se de revisões de estudos primários realizados em países de alta renda. Diante deste achado, optou-se por selecionar as revisões sistemáticas que se referiam a rastreamento organizado de base populacional que fez uso do teste de sangue oculto nas fezes como primeiro teste de rastreio, tendo em vista à menor complexidade dessa intervenção comparado aos demais procedimentos. As revisões sistemáticas com os testes de colonoscopia, sigmoidoscopia flexível e colonografia computadorizada como testes primários de rastreio foram excluídos do presente estudo, face ao seu elevado custo inicial para rastreamento organizado de base populacional para países de média renda (30–35). Desta forma restaram 22 artigos para avaliação de qualidade (Figura 1).

**Figura 1 - Fluxograma de seleção das revisões sistemáticas obtidas na estratégia de busca**



Quinze revisões relacionavam-se às questões de contexto como barreiras, preferências, facilitadores e medidas que possam interferir com a adesão ao rastreio; sete revisões abordavam o método de rastreio sangue oculto nas fezes e seu impacto na mortalidade e



incidência do câncer colorretal. Eventos adversos do rastreamento para o câncer colorretal não surgiu como assunto principal abordado pelas revisões sistemáticas, porém foi tratado como desfecho secundário nas revisões que trataram do impacto do rastreamento sobre a mortalidade específica, geral e incidência. Devido à avaliação de qualidade das revisões doze estudos foram descartados do presente *overview* por apresentarem baixa qualidade, pontuação entre 0 a 3 (Tabela 1) . A representação de cada questão abordada pelo AMSTAR segue detalhada (Apêndice F).

**Tabela 1 - Classificação de qualidade das revisões sistemáticas segundo AMSTAR**

Estudos	Questões do AMSTAR e Pontuação											Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
PazValliñas, 2004	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	3
Villamizar, 2010	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2
Allameh, 2011	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	3
Armaroli, 2015	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	3
Kerr, 2007	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	3
Holme, 2014	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	9
Hewitson, 2011	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11
Garrett, 2006	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Oh, 2014	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Subramanian, 2004	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2
Gonzales, 2012	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2
Browers, 2011	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	4
Wools, 2015	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	3
Vedel, 2011	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	4
Camilloni, 2013	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Hou, 2011	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	3
Rawl, 2012	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	3
Naylor, 2016	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	7
Senore, 2015	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	4
Vart, 2012	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	6
Holden, 2010	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	8
Escribà-Agüir, 2010	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	8

Fonte: as autoras 2017

Os estudos incluídos foram conduzidos em países de alta renda - Austrália, Noruega, Espanha, Canadá, Estados Unidos, Reino Unido e Itália; foram publicados entre 2010 e 2016; incluíram população adulta assintomática para o câncer colorretal, sem fatores de risco e com

idade superior a 45 anos. Nas revisões não se identificou estudos primários realizados em países de média ou baixa renda.

**Quadro 3 – Características dos Estudos Incluídos**

Autor/ano	País	Número de estudos incluídos	Inclui país de média renda nos estudos primários	Intervenção	Comparador	Desfechos	População	Tipo de rastreamento	Acurácia	Resultados	AMSTAR
Hewitson et al, 2011	Austrália	12	Nenhum	guaiac-based FOBT(gFOBT)	Grupo controle	Mortalidade por CCR Sensibilidade do teste para CCR Adesão ao rastreio Incidência de CCR Estadiamento Mortalidade geral Eventos adversos físicos	Idade entre 45 a 80 anos, adultos assintomáticos	Organizado	Positividade 1,2 a 15,4%  Sensibilidade de 55 a 92,2%  VPP para CCR de 4,8% a 18,7%  VPP para adenomas de 6 a 54%	Mortalidade específica RR 0,84, IC 95% 0,78–0,90 Adesão 54 a 67% Maior incidência de câncer inicial Complicações mais comuns sangramento e perfuração (0,001)	11
Holme et al, 2014	Noruega	4	Nenhum	gFOBT e Sigmoidoscopia flexível	Grupo controle	Mortalidade por CCR Incidência e estadiamento de CCR Mortalidade geral Adesão Eventos adversos	Idade entre 45 a 80 anos, adultos assintomáticos	Organizado	NA	Mortalidade específica RR 0,86, IC 95% 0,80 – 0,92 Adesão Maior incidência de câncer inicial Complicações mais comuns sangramento e perfuração (0,001)	9
Escribà-Agüir et al, 2016	Espanha	6	Nenhum	Intervenções para promover rastreamento: vídeos, brochuras, carta do médico, distribuição de testes pelo correio, visita domiciliar, aconselhamento individual e em grupo, redução de custos, estratégia de lembretes	Grupo controle ou ND em alguns estudos	Taxa de participação de intervenções dirigidas aos pacientes que promovem o rastreio em minorias étnicas	Minorias étnicas, 50 anos ou mais, não aderentes ao rastreamento	Oportunístico	NA	Aumento na taxa de participação geral no rastreio com a combinação das intervenções	8
Vart et al, 2012	Reino Unido	7	Nenhum	gFOBT	iFOBT	Taxa de participação com gFOBT e iFOBT	Adultos acima de 50 anos	NA	NA	Testes imunquímicos	6

						Análise das características dos testes que atuam como barreiras ou facilitadores na participação				favorecem a participação RR 1,21 IC 95% 1,09-1,33 Características que facilitam: menor número de amostras, menor manipulação de fezes, sem necessidade de dieta ou restrição de medicamentos, não necessitar de refrigeração	
Holden et al, 2010	Estados Unidos	101	Nenhum	Colonoscopia, Sigmoidoscopia flexível, Enema baritado com duplo contraste, colonografia, testes fecais (guaiaico, imunoquímicos, DNA)	ND	Fatores influenciando o rastreamento Estratégias efetivas para aumentar o uso do rastreamento Abordagens efetivas para monitoramento do uso e qualidade do rastreamento	Adultos sem fatores de risco para desenvolver o CCR	Oportunístico	NA	Influenciam o rastreo: nível de educação, etnia hispânica ou asiática, acesso à saúde, história familiar de CCR, lembretes, remoção de barreiras estruturais, interações individuais	8
Naylor et al, 2012	Estados Unidos	33	Nenhum	Intervenções que promovam o rastreamento individual e de provedores de serviços: vídeos, brochuras, educação individual, telefonemas, envio de teste por correio, lembretes, brochuras bilíngues, tradutores, redução de custos, treinamento profissional	Cuidado usual	Estratégias para promover o rastreo em minorias étnicas	Minorias étnicas: afro americanos, hispânicos, asiáticos, não brancos, etnia/raça mista	Oportunístico	NA	Intervenções na educação individual com contato direto e o uso de materiais culturalmente adaptados foram superiores ao material usual-aumento em quatro vezes no rastreo; a combinação de contato direto com auxílio aumenta modestamente o rastreo em minorias; intervenções nos provedores e em clínicas também	7

										aumentaram o rastreio em 10 a 15 pontos percentuais	
Senore et al, 2014	Itália	20	Nenhum	Estratégias para aumentar adesão usadas no rastreamento organizado e oportunístico	Cuidado usual	Taxa de adesão medida pela proporção de pessoas que realizaram o primeiro nível de rastreio no total de convidados.	Adultos assintomáticos acima de 50 anos	Organizado e oportunístico	NA	Programas de rastreio organizado alcançam maior adesão quando comparado ao oportunístico, usando as mesmas estratégias – cartas convite, aconselhamento ao telefone, encontros face a face agendados ou em visitas de profissionais.	4
Browers et al 2011	Canadá	66	Nenhum	Intervenções populacionais visando aumentar adesão ao rastreio: lembretes de clientes e incentivos para clientes, mídia, educação em grupo e individual, redução de barreiras estruturais e incentivos para prestadores	Cuidado usual	Percentual de pessoas com conclusão do rastreio em relação ao usual usando como fonte de informação o auto-relato ou registro de pacientes nos ensaios clínicos.	Adultos acima de 50 anos	NA	NA	Os achados positivos foram para lembretes para clientes associados a telefonemas, educação em grupos para comunidades afro-americanas e pequena mídia usando vídeos instrucionais. Os incentivos para prestadores são feedback e capacitações independente dos testes utilizados	4
Vedel et al, 2011	Canadá	26	Nenhum	Estratégias para redução de barreiras para rastreio de câncer de mama e colorretal na atenção primária na visão de	NA	Facilidades e barreiras relatadas em estudos transversais	Adultos acima de 60 anos	NA	NA	Para clínicos: A promoção de habilidades, treinamentos, bons guias e simplicidade dos testes usados são estratégias para lidar com as	4

				clínicos e pacientes						barreiras de não acreditar no teste de rastreio, do risco de utilização e geração de processos judiciais. Para pacientes: a percepção sobre prevenção, conhecimento e conforto do teste são facilitadores para lidar com a falta de confiança no teste, a pouca motivação e o medo do resultado.	
Camilloni et al, 2013	Itália	69	Nenhum	Intervenções para aumentar a efetividade das cartas convite para participação em programas de rastreamento de câncer de mama, colorretal e cervical de base populacional	Comparação entre estratégias	Risco relativo	Adultos acima de 50 anos	Organizado	NA	Carta convite e e-mail foi mais efetivo que cartas convite sozinha RR 1.33 [1.17, 1.51]. Carta associada a telefonema foi mais efetivo que associada a e-mail RR 1.38 [1.24, 1.54], cartas associadas a entrevistas foi mais efetiva que a carta sozinha RR 1.29 [1.14, 1.45]. A assinatura pelo clínico (frequentemente eletrônico) na carta convite é mais efetiva que um provedor local de serviços de saúde.	7

Fonte: as autoras 2017

### **3.1 Questão Chave Relacionada ao Método de Rastreio e seu Impacto na Mortalidade Específica, Geral e Incidência do Câncer Colorretal**

Das sete revisões que analisaram o teste de sangue oculto nas fezes, cinco foram classificadas como de baixa qualidade pelo AMSTAR (36–40). Duas revisões foram classificadas como de alta qualidade, pontuaram 9 e 11 respectivamente no AMSTAR (41) (42), usaram o teste baseado em guaiaco como rastreio e foram analisadas na *overview*.

O estudo de Holme (41), recrutou estudos que analisaram a sigmoidoscopia flexível e teste de sangue oculto nas fezes, porém devido ao desenho de estudo, foi considerado somente os resultados dos testes de sangue oculto nas fezes.

As duas revisões de alta qualidade Hewitson 2011 e Holme 2014, publicadas pela Colaboração Cochrane, recrutaram os mesmos estudos primários; quatro ensaios clínicos randomizados, conduzidos em Funen (Dinamarca), Goteborg (Suécia), Minnesota (Estados Unidos da América) e Nottingham (Inglaterra), os quais foram reportados em 13 artigos diferentes (43–55) (Tabela 2). A revisão de Holme, por ser mais recente, incluiu somente as publicações mais atualizadas referente a cada coorte.

**Tabela 2 - Distribuição dos ensaios clínicos randomizados entre as revisões sistemáticas de Hewitson 2011 e Holme 2014 para avaliação de mortalidade específica, mortalidade geral e incidência de câncer colorretal.**

Ensaio Clínico Randomizado	Revisões Sistemáticas	
	Hewitson 2011	Holme 2014
Kronborg, 1996	x	
Jorgensen, 2002	x	
Kronborg, 2004	x	x
Kewenter, 1994	x	
Kewenter, 1996	x	
Lindholm, 2008	x	x
Mandel, 1993	x	
Mandel, 1999	x	
Mandel, 2000	x	x
Hardcastle, 1996	x	
Robinson, 1999	x	
Scholefield, 2002	x	
Scholefield, 2012		x

Fonte: a autora 2017

Os estudos primários tratavam-se de coortes prospectivas, com tempo médio de seguimento variando entre 15 anos e 6 meses (Goteborg) a 19 anos e seis meses (Nottingham). No total das quatro coortes, 329.642 pessoas foram recrutadas, por meio de registros populacionais (Funen, Goteborg e Nottingham) e voluntários (Minnesota). A idade dos participantes variou entre 45 a 80 anos. O estudo de Goteborg recrutou pessoas entre 60 a 64 anos, sendo o estudo que iniciou mais tardiamente a idade inicial para rastreio, e com menor intervalo de idade. A randomização entre grupo controle e intervenção ocorreu sem



cegamento e de forma a permitir a comparação de idade e sexo em todas as coortes, exceto Goteborg que não proveu meios de comparação em relação à distribuição de gênero.

Os participantes foram submetidos a avaliação prévia a fim de excluir fatores de risco para o câncer colorretal. O teste de sangue oculto nas fezes foi realizado a cada dois anos no grupo alocado para intervenção nas coortes Funen, Goteborg e Nottingham, e anual ou bianual no estudo Minnesota, totalizando 172.734 pessoas alocadas para a intervenção e 156.908 no grupo controle. Os tipos de testes de sangue oculto utilizados, foram os baseados em guaiaco, com nome de marca Hemocult (Minnesota e Nottingham) e Hemocult II (Funen e Goteborg). Os testes foram reidratados na maioria das vezes nas coortes Minnesota e Goteborg, com restrição dietética como preparo para o exame em todas as coortes, exceto Goteborg. Os sujeitos de pesquisa eram direcionados para prosseguir a investigação diagnóstica para o câncer colorretal a partir de um único exame positivo nos estudos Funen e Minnesota, e a partir de um segundo exame na coorte Nottingham e em 44% das pessoas de Goteborg. O exame mais utilizado para conclusão diagnóstica foi a colonoscopia (Funen, Minnesota e Nottingham) e a sigmoidoscopia flexível ou enema baritado com duplo contraste (Goteborg). O percentual de pessoas com indicação de investigação diagnóstica que teve a avaliação concluída variou de 73% a 89%. O percentual de pessoas submetidas à colonoscopia no estudo Minnesota foi de 28 a 38% de todos os participantes; nas demais coortes variou de 4.4% a 8.8%. A coorte de Funen ofereceu nove convocações para rastreamento, mas somente aos que aceitaram a primeira oportunidade houve um novo convite. A coorte de Nottingham, iniciou com essa mesma estratégia, porém mudou e passou a oferecer a todos nova oportunidade para aumentar a adesão ao rastreamento, tendo oferecido de três a seis oportunidades. Minnesota no grupo anual ofereceu 11 oportunidades e no grupo bienal o total oferecido foi seis. As repetições das convocatórias demonstraram que as coortes simularam a estratégia de rastreamento organizado.

Em relação à mortalidade específica para câncer colorretal, Holme (41) em sua metanálise, analisando os resultados combinados de rastreamento bienal e anual, aponta que a redução de risco relativo foi 14% (RR 0,86, IC 95% 0,80 – 0,92), amostra de 329.642, a favor do grupo submetido ao rastreamento. Não houve heterogeneidade significativa nas diversas coortes;  $I^2 = 18\%$ . Hewitson (42) encontrou que a estratégia de rastreamento bienal e anual resultou em redução relativa de mortalidade de 16% (RR 0,84, IC 95% 0,78–0,90); heterogeneidade  $I^2 = 0\%$ . Hewitson traz ainda que a taxa de não adesão à primeira oportunidade de rastreamento variou entre 33% a 46%, e para as demais outras oportunidades entre 22% a 40%. Mesmo em estudos controlados, a adesão ao rastreamento se mostra como um grande desafio. Excluindo da análise o rastreamento anual, foi obtida redução de mortalidade específica de 15% (RR 0,85, IC 95% 0,78-0,92). Ao ajustar-se a redução da mortalidade pela adesão ao rastreamento a redução prevista de mortalidade específica para o câncer colorretal foi de 25% (RR 0,75, IC 95% 0,66-0,84). Os resultados não agrupados das coortes, apontaram uma redução de mortalidade específica para o grupo rastreado que variou de 13% (Nottingham) a 33% (Minnesota, estratégia anual).

Em relação à mortalidade geral, tanto Holme quanto Hewitson demonstraram não haver diferença estatisticamente significativa em suas metanálises.

Sobre a incidência de câncer colorretal e estadiamento, seria esperado um excesso de diagnóstico de câncer colorretal no grupo submetido ao rastreamento. Inicialmente, com um tempo menor de seguimento foi relatado um maior número de casos de câncer colorretal no grupo rastreado nas coortes de Funen, Goteborg e Nottingham. Porém, com maior tempo de seguimento, percebeu-se não haver diferença no número de casos entre os grupos (RR 0,95 IC 95% 0,88-1,02) (41). No entanto, houve diferença no estadiamento. De acordo com Hewitson, todas as coortes demonstraram incidência maior de câncer colorretal de estadiamento

considerado inicial no grupo submetido ao rastreio (Dukes A) e redução da incidência de câncer considerado avançado (Dukes C e D), quando comparados ao grupo controle.

As revisões sistemáticas não trazem os dados referentes à incidência de adenomas avançados.

### **3.2 Questão Chave sobre Eventos Adversos**

A evidência a respeito da incidência de eventos adversos do rastreamento foi obtida das revisões sistemáticas que avaliaram a questão chave relacionada ao método de rastreio e seu impacto na mortalidade específica, geral e incidência do câncer colorretal. Tratou-se de um desfecho secundário nas revisões de Hewitson e Holme (41,42), encontrados em detalhes nas coortes de Goteborg (46–48), Minnesota (49–51) e Nottingham (52–55). A coorte de Funen não trouxe dados a esse respeito. Dentre os eventos adversos relacionados ao rastreamento com o teste de sangue oculto nas fezes, estão os psicológicos - ansiedade e medo diante do teste na espera pelo resultado e diante de um resultado positivo que necessita de investigação complementar - porém estes efeitos em geral foram de curta duração.(41).

As duas coortes que usaram a colonoscopia como método complementar de investigação diagnóstica para o câncer colorretal (Nottingham e Minnesota), relataram taxa de perfuração intestinal de aproximadamente uma para cada 1.400 procedimentos ( $9/13.720=0,0007$ ).

A coorte de Goteborg relatou eventos adversos resultantes tanto de sigmoidoscopia flexível quanto de colonoscopia, usados em complementação ao exame de sangue oculto nas fezes. Três participantes, no total de 2.108 que foram investigados com sigmoidoscopia flexível, apresentaram perfuração intestinal (cólón sigmoide). Os três apresentaram evolução favorável sem outras complicações. Quando a complementação foi feita com colonoscopia nesta coorte (190 procedimentos) a ocorrência de complicações foram duas perfurações intestinais durante a polipectomia e um sangramento detectado doze dias após a polipectomia.

Na coorte de Minnesota, no total foram realizadas 12.246 colonoscopias complementares ao exame de sangue oculto nas fezes, sendo reportadas 11 eventos de sangramentos sérios, em que foi necessário intervenção cirúrgica em três casos; e quatro eventos de perfurações intestinais, todas seguidas de intervenção cirúrgica.

Na coorte de Nottingham, foram registrados sete complicações associadas à colonoscopia (1.474), das quais seis culminaram em intervenção cirúrgica. Ocorreram cinco perfurações intestinais, um sangramento e um volvo intestinal.

Não houve relato de morte diretamente relacionada com a investigação complementar nas coortes estudadas. A coorte de Nottingham relatou cinco óbitos indiretamente relacionados à investigação complementar, sendo um por infarto agudo do miocárdio, um por deiscência cirúrgica de alça intestinal, dois por embolia pulmonar e um por carcinomatose.

O risco cumulativo de ser convidado a realizar investigação complementar diagnóstica quer seja com sigmoidoscopia flexível ou colonoscopia foi de 2,6% (1.977/76.466) na coorte de Nottingham, 5,3% (1.647/30.762) na coorte de Funen, e 6,4% (2.180/34.144) na coorte de Goteborg. Não houve relato do número de testes de rastreio positivos na coorte de Minnesota.

### **3.3 Questões de Contexto de Implementação**

Das quinze revisões sistemáticas que abordaram questões de contexto, sete foram classificadas no AMSTAR como de baixa qualidade, pontuadas de zero a três, sendo excluídas da análise (56–62), seis pontuaram entre quatro a sete, sendo classificadas como de qualidade média segundo o AMSTAR, (63–68) e duas revisões de alta qualidade, com pontuação oito (69,70). Para extração dos dados foram consideradas as oito revisões de média e alta qualidade, conforme descrito a seguir.

Escribà-Aguir (70), em uma revisão de alta qualidade metodológica, buscou intervenções de saúde realizadas em países membros da Organização para a Cooperação e

Desenvolvimento Econômico (OCDE), com o objetivo de se estudar intervenções dirigidas aos pacientes que aumentassem a efetividade do rastreamento em minorias étnicas o que remete a similaridades de populações de países de média renda. Foram avaliados afro-americanos, latinos, asiáticos e havaianos. Recrutou estudos que avaliaram o rastreamento para todos os tipos de câncer, com qualquer método inicial. Não havia nestes estudos o modelo de rastreamento de base populacional; quatro das seis intervenções realizadas foram direcionadas à educação e aconselhamento para o câncer, em grupos terapêuticos. Duas intervenções tiveram o foco em educação individual. Utilizaram-se de mídia, estratégia de lembretes, e redução direta de custos com o rastreio. As intervenções eram sempre uma combinação de duas ou mais estratégias descritas, sempre adaptadas culturalmente. No geral, todas as intervenções proporcionaram um aumento na adesão ao rastreio, além de melhoraram a atitude, percepção e conhecimento em relação ao câncer colorretal.

Vart (66), em uma revisão de qualidade moderada, comparou a taxa de participação em rastreamento usando os testes de sangue oculto baseados em guaiaco *versus* imunoquímicos. Como desfecho secundário analisou as características dos testes que atuam como barreiras ou facilitadores na participação. Recrutou sete ensaios clínicos randomizados e elaborou uma metanálise. Os estudos primários foram realizados na Austrália, Holanda, Estados Unidos, Itália e Israel. Diversas marcas de testes foram incluídas, e recrutaram entre 1.818 a 20.623 pessoas com idade acima de 50 anos. Todos os testes baseados em guaiaco, exigiram a coleta de três amostras de fezes, enquanto os testes imunoquímicos variam entre uma a três amostras, a depender da marca usada. Quanto à dieta, todos os exames baseados em guaiaco exigiram dieta e restrição de uso de medicações. Os testes imunoquímicos não exigiram dieta e apenas um estudo exigiu restrição de medicações. Os testes baseados em guaiaco necessitaram de manuseio das fezes com espátulas e aplicação sobre os cartões. Já os testes imunoquímicos exigiram manuseio das fezes com espátulas ou escovas ou sondas. Os

estudos requisitaram aos participantes que retornassem os exames por correio enquanto outros requisitaram retorno às clínicas ou hospitais, tanto testes baseados em guaiaco quanto testes imunoquímicos. O estoque das amostras foi reportado em apenas dois estudos, solicitando refrigeração. No geral, a taxa de participação foi significativamente maior no grupo de pessoas que realizaram o teste imunoquímico, comparado ao guaiaco (RR 1,21 IC 95% 1,09-1,33),  $I^2=95\%$ . Somente um estudo favoreceu os testes baseados em guaiaco. Dentre os motivos que possam explicar a preferência pelos testes imunoquímicos está o menor número de amostras necessárias, o que faz o teste mais conveniente e diminui a aversão quanto a manipulação de amostras de fezes. No único estudo que favoreceu o teste baseado em guaiaco, o número de amostras de fezes manipuladas era igual nos testes imunoquímicos. Outros autores acreditam que o teste imunoquímico foi preferido por não requerer dieta ou restrição de medicamentos. Também foi alegado que a manipulação de fezes com o uso de escovinhas ou sondas simplificavam o processo, melhorando a adesão. A estocagem em refrigerador de testes imunoquímicos pode ser considerada uma barreira, à medida que é percebido como não higiênico, conforme aventado em um dos estudos.

Holden (69), em uma revisão de alta qualidade, avaliou desfechos específicos sobre fatores que influenciam o rastreamento, estratégias que são efetivas em aumentar o rastreio e o seguimento e abordagens para monitorar o uso e a qualidade do rastreio. Recrutou estudos primários de origem exclusiva nos Estados Unidos da América. Dentre os fatores que influenciam negativamente o rastreio estão: etnia hispânica ou asiática, ausência de seguro, baixa renda, não ser aculturado aos EUA, acesso limitado à serviços de saúde, ausência de recomendação médica para rastreio. Dentre os fatores positivos: história pregressa de câncer na pessoal ou familiar de CCR, acesso regular à saúde, comunicação efetiva com o provedor de saúde, recomendação médica, participação em programas de rastreio para outros cânceres, nível de educação elevado. Com relação ao desfecho acerca das estratégias efetivas para

aumentar o rastreamento as intervenções foram categorizadas em: lembretes para os pacientes, uso de mídia (mensagens de vídeo), educação em grupo, interações individuais, eliminação de barreiras estruturais. Todas as intervenções promoveram aumento no rastreamento, à exceção do uso de mídia. Não foi demonstrado que educação em grupo promova o rastreamento, devido à qualidade da evidência. Com relação às abordagens para monitorar a qualidade e o uso do rastreamento, não foram encontrados estudos que respondessem a essa questão.

Senore (65), em uma revisão de qualidade moderada, analisou os efeitos de intervenções com foco na organização do rastreamento, no indivíduo alvo do rastreamento, em intervenções facilitadoras da adesão, em cenários de rastreamento organizado e oportunístico, como enviar o teste de sangue oculto nas fezes por correio, associado ou não a carta lembrete, ou entrega do teste pelo médico de família, ou retirada do teste em clínicas, com ou sem carta convite do médico de família, telefonemas, navegação em sites educacionais, vídeos, panfletos. As intervenções que usaram como estratégia o envio dos testes pelo correio, incluíram envelopes pré pagos para retorno dos kits. Quando comparadas as estratégias de rastreamento dos testes de sangue oculto nas fezes baseados em guaiaco e imunoquímicos, recrutou os mesmos estudos primários que Vart, a exceção de dois, em que um favorece maior participação com o teste imunoquímico (Digby, 2013) e outro favorece o retorno de testes baseados em guaiaco (Chubak, 2013). Senore aponta que a oferta do rastreamento é o resultado de trabalho multiprofissional e serviços de apoio logístico. Avaliar inicialmente a captação da população alvo para rastreamento é um bom indicador de sucesso, porém os resultados de redução de mortalidade somente serão percebidos se a adesão às sucessivas oportunidades permanecer elevada. De uma forma geral, todas as estratégias elencadas provocaram maior adesão com destaque para a remoção de barreiras financeiras, carta convite preferencialmente assinada pelo médico de família e lembretes para os que não responderam inicialmente. Os achados

corroboraram com a recomendação da OMS em oferecer rastreio organizado ao invés de oportunístico. Senore não produziu metanálise de seus dados.

**Tabela 3 - Distribuição dos ensaios clínicos randomizados entre as revisões sistemáticas para avaliação de contextos de implementação que compararam entre os testes baseados em guaiaco e imunoquímico**

Ensaio Clínico Randomizado	Revisões Sistemáticas	
	Vart, 2012	Senore, 2015
Chubak, 2013		x
Cole, 2007	x	
Digby, 2013		x
Federici, 2005	x	x
Hoffman, 2010	x	x
Hol, 2009	x	x
Hughes, 2005	x	
Levi, 2011	x	x
Van Rossum, 2008	x	x

Fonte: a autora

Naylor (64), em uma revisão de qualidade moderada, recrutou 33 artigos avaliando o rastreamento oportunístico do CCR nos Estados Unidos da América em minorias étnicas. As minorias étnicas consistiam de afro americanos, asiáticos, hispânicos, não brancos ou etnia/raça mista. As intervenções a nível de pacientes incluíam educação administrada por profissionais treinados (telefonemas, apresentação individual ou em grupo), intervenções auto administradas (computadores, brochuras, vídeo), distribuição de testes de sangue oculto nas fezes por correio ou por ocasião da vacina de influenza e outros estudos fizeram uso de materiais bilíngues ou serviço de intérpretes. Intervenções destinadas ao auxílio de pacientes



incluíam telefonemas repetidos para agendamento, instruções de preparo intestinal e lembretes. Intervenções a nível do provedor tiveram o foco em treinar habilidades dos profissionais a respeito de comunicação com foco em pessoas de baixa escolaridade, e sensibilizar os profissionais para a importância do rastreamento. A grande limitação deste estudo reside na heterogeneidade dos tipos de estudos recrutados, e que as experiências se baseiam em cenários restritos como de clínicas, em rastreamento do tipo oportunístico. Intervenções na educação individual com contato direto e o uso de materiais culturalmente adaptados foram superiores ao material usual-aumento em quatro vezes no rastreamento. A combinação de contato direto com navegação aumenta modestamente o rastreamento em minorias. Intervenções nos provedores e em clínicas também são efetivas em aumentar o rastreamento em 10 a 15%, em especiais as intervenções que tiveram como foco a comunicação em pacientes com baixa escolaridade. Vídeos, brochuras e instruções em computadores não lograram êxito na participação de minorias étnicas em programas de rastreamento. Aponta ainda que o custo com algumas intervenções pode se tornar proibitivo na prática (como por exemplo os telefonemas).

Brouwers (63), produziu uma revisão de qualidade moderada, a partir de uma atualização de Baron (71). A nova busca resultou em 66 artigos avaliando a implementação de intervenções populacionais para aumentar adesão ao rastreamento por meio de lembretes para clientes, mídia de massa e pequena mídia, educação em grupo e individual. Também buscou analisar estratégias para redução de barreiras estruturais e incentivos para provedores de saúde. Em relação aos lembretes para clientes, os autores relataram dois ensaios clínicos usando teste de sangue oculto combinados a outros dois testes em que o uso de telefonemas com lembretes associados à folhetos educacionais enviados por correio resultou em maior adesão ao rastreamento de câncer colorretal em mulheres hispânicas e imigrantes nos Estados Unidos, mostrando um aumento proporcional de 15% e 13% ( $p \leq 0,001$ ) no grupo de

intervenção versus grupo controle. Em relação ao uso de pequena mídia, os autores encontraram estudos usando o teste de sangue oculto, sigmoidoscopia e colonoscopia, mostrando em um ensaio clínico o aumento na adesão para o grupo de intervenção para participantes que assistiram a um vídeo - 17,6 % de aumento (OR = 2,81, IC 95% 1,85 - 4,26). Outro estudo testando um site educacional interativo relatou que o grupo de intervenção foi significativamente mais efetivo no seguimento de 24 semanas para ser testado para qualquer teste do que o grupo de controle que viu um padrão não interativo: aumento de 26 pontos percentuais;  $p = 0,035$ . Em relação à educação em grupo, os autores relataram a importância dessa estratégia para comunidades específicas, exemplificando um estudo com teste de sangue oculto realizado entre afro-americanos comparando educação grupal por um ano, educação ou apoio financeiro aos cuidados usuais, mostrando resultados para educação grupal, quase duplicando a taxa de participação no rastreamento quando comparado a cuidados usuais. Os achados para o uso de incentivos financeiros para retirar barreiras estruturais foram incompletos e os resultados sobre incentivos à prestadores como *feedback* e capacitações podem ter efeitos positivos para aumentar o rastreamento em diferentes tipos de testes.

Vedel (68) em uma revisão de moderada qualidade, buscou conhecer barreiras e facilidades do rastreamento em idosos de câncer de mama e colorretal (26 estudos dos 42 incluídos) na atenção primária. Os autores relataram os achados sem estratificar os tipos de testes e o tipo de rastreamento. Na perspectiva dos clínicos e pacientes as barreiras no sistema de saúde estão relacionadas à lacunas de acesso e cobertura dos testes, à lista de espera, à prática médica e lacuna dos exames de rotina. Quando analisaram separadamente, os clínicos consideraram que a promoção de treinamentos, bons guias e simplicidade dos testes usados são estratégias para lidar com as barreiras de não acreditar no teste de rastreamento. Os pacientes relataram que a percepção da importância da prevenção, o conhecimento e conforto do teste

são facilitadores para lidar com a falta de confiança no teste, a pouca motivação e o medo do resultado.

Camilloni (67), em revisão sistemática de moderada qualidade, selecionou 69 revisões sistemáticas sobre formas de aumentar participação no rastreamento organizado, entre essas, 20 estavam direcionadas ao câncer colorretal. Os autores compararam estratégias associadas à carta convite para a população alvo, adultos acima de 50 anos não distinguindo os tipos de testes usados. A carta convite e e-mail foi mais efetivo que cartas convite sozinha (RR 1,33 IC 95% 1,17 - 1,51), carta associada a telefonemas foi mais efetivo que associada a e-mail, um estudo (RR 1,38 IC 95% 1,24 - 1,54). cartas associadas a entrevistas foi mais efetiva que a carta sozinha, um estudo (RR 1,29 IC 95% 1,14,- 1,45). Na metanálise com achados de três estudos a assinatura pelo médico de referência (frequentemente eletrônica) na carta convite é mais efetiva que a assinatura de um provedor local de serviços de saúde (RR 1,15 IC 95%, 1,07 - 1,24). Panfletos, folhetos e folhetos com a carta de convite não mostraram efeitos para aumento da participação em rastreamento.

## 4 DISCUSSÃO

### 4.1 Sumário dos resultados

O presente *overview* não identificou revisões sistemáticas que incluíssem estudos primários realizados em países de média renda para a implementação de um programa de rastreamento de base populacional para o câncer colorretal, como se pretendia inicialmente. No entanto, os estudos incluídos foram úteis para avaliar as questões-chave sobre efetividade dos testes de sangue oculto nas fezes baseados em guaiaco para rastreamento e para analisar o contexto de implementação do rastreamento de câncer colorretal.

As duas revisões sistemáticas de alta qualidade selecionadas para esse *overview* que avaliaram o efeito do rastreamento de base populacional com o teste de sangue oculto nas fezes baseado em guaiaco são conclusivas em estimar o impacto na redução da mortalidade específica por câncer colorretal, impacto este que se mantém com um longo tempo de seguimento das coortes estudadas nas revisões sistemáticas incluídas. As coortes representadas nas revisões sistemáticas, foram as mesmas, oriundas de Funen (Dinamarca), Goteborg (Suécia), Minnesota (Estados Unidos da América) e Nottingham (Inglaterra). As coortes diferiram quanto à idade de início e término da oferta de rastreamento –menor idade para início do rastreamento 45 e maior 60 anos e para encerrar entre 64 a 80 anos, e diferiram também quanto à periodicidade de oferta do exame de rastreamento, embora a maioria tenha oferecido o rastreio com teste de sangue oculto nas fezes a cada dois anos, uma das coortes, a americana, conduziu um braço do estudo com periodicidade anual. A maioria oferecia o exame de rastreio para todos os participantes, a exceção do estudo da Dinamarca que somente ofertou nova oportunidade aos que aderiram de imediato ao rastreio. As coortes realizaram para confirmação diagnóstica das pessoas positivas para o teste de sangue oculto nas fezes a colonoscopia, a sigmoidoscopia flexível e o enema baritado com duplo contraste. Não houve

efeito na redução da mortalidade geral, o que pode ser atribuído a idade dos participantes das coortes e ao pequeno impacto das mortes por câncer colorretal no total de mortes. As revisões sistemáticas apontam para um aumento na incidência de câncer colorretal em estadiamento inicial nas coortes submetidas ao rastreamento (Dukes A), comparado ao grupo controle. As revisões sistemáticas não exploram bem o possível impacto da retirada de adenomas avançados na redução da mortalidade específica, bem como não avaliaram o impacto do diagnóstico precoce em proporcionar intervenções menos invasivas, com menor morbidade e menor custo.

Dentre os eventos adversos relacionados ao rastreamento com o teste de sangue oculto nas fezes, está a ansiedade e medo diante do teste na espera pelo resultado e diante de um resultado positivo que necessita de investigação complementar. As coortes de Goteborg (Suécia), Minnesota (Estados Unidos da América) e Nottingham (Inglaterra) reportaram eventos adversos físicos relacionados à investigação diagnóstica subsequente ao teste de sangue oculto nas fezes, com colonoscopia e sigmoidoscopia flexível. Ocorreram em pouca frequência complicações como sangramento e perfuração intestinal, que foram conduzidas com intervenções cirúrgicas e conservadoras. Não houve relato de óbito diretamente relacionado às complicações, embora tenha havido óbitos tardios relacionados a eventos cardíaco circulatórios, carcinomatose peritoneal e deiscência cirúrgica.

Outra opção para rastreamento do câncer colorretal com teste de sangue oculto nas fezes inclui o teste imunoquímico, que não requer dieta como preparo para o exame, e ainda em comparação aos testes baseados em guaiaco, possui maior sensibilidade com especificidade semelhante para detecção da lesão precursora e câncer, mesmo com uma única amostra de fezes (15,72–75). Tipicamente os testes baseados em guaiaco requerem múltiplas amostras de fezes. Por esses motivos, o rastreamento com os testes imunoquímicos estão associados a maior participação da população alvo, como demonstrado por Vart, podendo

gerar maior impacto sobre a mortalidade específica por câncer colorretal, uma vez que a adesão ao rastreio é fator determinante no que diz respeito ao impacto sobre a mortalidade específica e incidência (66). Por ser um exame quantitativo, os testes imunquímicos podem ter seu valor de corte ajustado à capacidade de oferta de consultas especializadas e exames complementares (16,76,77). O valor de corte mais baixo possivelmente aumenta a detecção de lesões precursoras e a necessidade de investigação com métodos endoscópicos invasivos. Não existe na literatura ensaio clínico randomizado que compare o efeito do teste imunquímico sobre a mortalidade e incidência do câncer colorretal. Portanto, a evidência advém de estudos observacionais de programas de rastreio. Um estudo ecológico italiano da região do Vêneto, com cerca de 200.000 pessoas com idade entre 50 a 69 anos apontou para uma redução de 22% na mortalidade específica por câncer colorretal usando teste imunquímico (78).

Dentre as principais barreiras para se estabelecer um programa de rastreamento, está a adesão medida pela taxa de participação da população alvo. Intervenções dirigidas à redução de gastos, forma de entrega e recolhimento do teste de rastreio, intervenções com foco educacional tanto para o paciente quanto para a equipe de saúde, cartas convite para o rastreamento assinadas pelo médico de família, lembretes, telefonemas, interação uso de mídia e brochuras influenciaram a adesão ao rastreamento em estudos primários das revisões sistemáticas. Algumas dessas intervenções à nível populacional podem ter alto custo para países de média renda, à exemplo das ligações telefônicas e lembretes individuais. Intervenções estruturantes, que facilitam o acesso do usuário aos serviços de saúde tendem a produzir um melhor resultado.

## **4.2 Panorama Mundial**

Cerca de 26 países de alta renda implementaram ou estão em fase de implementação de programas de rastreio organizado de base populacional, a maioria de abrangência nacional;

16 em países da Europa (Bélgica, Croácia, Dinamarca, Finlândia, França, Irlanda, Itália, Malta, Holanda, Polônia, Eslovênia, Espanha, Inglaterra, Escócia, Gales e Irlanda do Norte), três nas Américas (Canadá, Martinica e Estados Unidos) e seis na Oceania e Ásia ( Austrália, Israel, Japão, Coreia do Sul, , Singapura e Taiwan). Somente a China (alta média renda) registra a condução de rastreamento organizado de base populacional nas regiões de Shangai e Hangzhou, desde 2008. O rastreamento oportunístico é realizado em 12 países de alta renda (Áustria, República Tcheca, Alemanha, Grécia, Letônia, Lituânia, Luxemburgo, Eslováquia, Suíça, Bahamas, Barbados, Porto Rico, Trindade Tobago, Uruguai e Brunei) e em cinco países de alta média renda (Turquia, Cuba, Jamaica, México e Jordânia). A maioria dos países oferecem o rastreio organizado por meio de teste de sangue oculto nas fezes, com tendência de substituição do teste baseado em guaiaco pelo teste imunoquímico. Países com rastreio oportunístico em sua maioria enfrentam problemas com a baixa cobertura populacional e descontinuidade do cuidado. A maior parte dos programas inicia o rastreio a partir dos 50 anos e encerra aos 74 anos. Os programas da Finlândia, Holanda, Espanha, Inglaterra, Gales e Irlanda do Norte, iniciam o rastreio a partir dos 60 anos de idade (79), corroborando com as recomendações da Força Tarefa Canadense em Saúde Preventiva, que apontam uma redução absoluta de risco na ordem de 0.0377% e número necessário para rastrear (NNR) de 2.655 (IC 95%, 1757-6244) no grupo etário de 45 a 59 anos e redução absoluta de risco na ordem de 0.2032% e número necessário para rastrear (NNR) de 492 (IC 95%, 326-1157) no grupo etário de 60 a 80 anos, com a estratégia de rastreamento com sangue oculto nas fezes baseado em guaiaco bienal. Ou seja: no grupo etário mais novo seria necessário rastrear 2655 pessoas para prevenir um óbito por câncer colorretal, enquanto que no grupo de pessoas a partir dos 60 anos seria necessário rastrear 492 pessoas para evitar um óbito por câncer colorretal (22). A idade para encerramento de um programa de rastreio, deve

levar em conta a expectativa de vida de uma determinada população e a capacidade de resposta ao tratamento nos serviços de saúde.

A Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC) (80,81) elenca que para implementar um programa de rastreamento organizado de base populacional deve-se obedecer às seguintes diretrizes: estabelecer uma política explícita com categorias de idade, métodos de rastreio e periodicidade; definir a população alvo; estabelecer uma equipe responsável pela implementação; estabelecer uma equipe de especialistas responsáveis pelas decisões, cuidado e seguimento dos pacientes com testes de rastreio positivos; estruturar a qualidade de cada etapa envolvida no processo e uma rede organizada para cuidado integral ; estabelecer um processo de monitoramento, avaliação da qualidade das ações e identificação da ocorrência de câncer na população.

### **4.3 Limitações**

O presente *overview* limitou-se a avaliar testes não invasivos com possível aplicação prática para ser implementado em países de média renda, face a inexistência de revisões sistemáticas produzidas a partir de estudos primários realizados em países de média renda. A evidência aqui apresentada é proveniente de países de alta renda, apesar de ter avaliado questões de contexto em minorias étnicas, o que parcialmente simula a diversidade sócio econômica e cultural de países de média renda. Não houve busca de literatura cinzenta. Devido a heterogeneidade os estudos não foi possível estimar medidas sumárias de efeitos das intervenções descritas.

### **4.4 Aplicações para o Contexto Brasileiro**

Mediante a discussão apresentada e a diversidade organizativa, de incidência e mortalidade por câncer colorretal nas diferentes regiões do país, além das diferenças de disponibilidade de recursos diagnósticos, sugere-se a implementação de um programa



organizado de rastreio de base populacional, baseado no teste imunológico fecal, bienal, nas regiões do país com maior prevalência, em que haja a possibilidade de oferta de consultas especializadas e investigação complementar endoscópica com colonoscopia ou sigmoidoscopia flexível. Dada a oferta de exames complementares endoscópicos o programa poderia ser iniciado com um valor de corte mais elevado do teste imunológico fecal, o que reduziria a taxa de falsos positivos, mantendo os efeitos desejados do rastreio. O rastreio poderia ser ofertado inicialmente a partir dos 60 anos de idade, e encerrado aos 69 anos. O rastreio deve ser conduzido pela atenção primária à saúde, a quem compete estratificar o risco da sua população para o desenvolvimento do câncer colorretal. Como demonstrado nos estudos, sugere-se que o exame seja distribuído à população alvo por meio dos agentes comunitários de saúde, com uma carta do médico de família convidando para o rastreio e informando a respeito dos riscos envolvidos e benefícios esperados, além de instruções de como realizar o exame. A atenção primária precisaria dispor de sistema de informação robusto, que suporte avaliar a cobertura populacional, alertar para a reconvocação daqueles que não respondem a um primeiro convite, seja por meio de visita domiciliar ou carta convite; emitir alerta para a repetição do exame na periodicidade indicada, agendar e acompanhar se houve a consulta especializada para investigação complementar endoscópica naqueles casos cujo resultado indique ser positivo para sangue oculto nas fezes. Idealmente, deve haver um protocolo de regulação do acesso para os exames endoscópicos que permita a realização da investigação complementar em período de até 30 dias após a liberação do resultado de teste de sangue oculto nas fezes. O mesmo sistema de informações deve conter os achados dos exames endoscópicos complementares, laudos histopatológicos, estadiamento das neoplasias encontradas, registro de eventuais complicações e mortalidade. Deve-se optar por usar medidas e indicadores universalmente aplicáveis, a fim de permitir a comparabilidade dos resultados com outros programas de rastreio. A Agência Internacional para Pesquisa em

Câncer (IARC) determina que a taxa de convite para a participação no programa organizado de base populacional para o rastreamento do câncer colorretal deve ser de 95% da população alvo, e que os programas devem almejar a participação de pelo menos 65% da população convidada para o rastreio (80). A linha de cuidado para a detecção e tratamento do câncer colorretal deve oferecer intervenção oportuna em cada ponto de atenção e equipe interdisciplinar. O rastreamento organizado deve medir e reportar a qualidade de cada passo no processo. Uma vez que o rastreio organizado mantém o foco na garantia da qualidade, existe a prevenção contra os possíveis malefícios do rastreamento, como excesso de rastreio com métodos mais invasivos ou fora da faixa etária preconizada, seguimento inadequado dos que necessitam investigação complementar e, manejo de possíveis complicações.

O teste de sangue oculto nas fezes como método inicial de rastreio, é ideal, no sentido de ser um teste não invasivo, e que depende de infraestrutura mínima do ponto de vista laboratorial. Por tais aspectos, pode lograr muito mais êxito do que os rastreamentos para câncer de mama e colo de útero.

Em 2011, Landsorp-Vogelar (82,83), já alertava que o rastreamento era uma medida que além de salvar vidas, era custo-efetivo. Comparado ao não rastreio, a economia de tratamento com a detecção precoce do câncer colorretal e prevenção de mortes pelo rastreio mais do que dobrou na última década com a incorporação de terapias alvo dirigidas. A única estratégia de rastreio que não se mostrou custo-efetiva foi a que usou a colonoscopia como primeiro teste. Todas as outras estratégias mostraram-se custo efetivas; teste de sangue oculto nas fezes baseado em guaiaco, teste de sangue oculto nas fezes imunoquímicos, sigmoidoscopia flexível e a combinação de sigmoidoscopia flexível com o de sangue oculto nas fezes baseado em guaiaco.

Apesar do câncer ser reconhecidamente um problema de saúde pública mundial, vários países ainda não adotaram uma política pública de enfrentamento ao problema; o tema

da detecção precoce do câncer ainda não está na agenda de vários governos. Há vários fatores que competem por essa agenda na política pública de saúde, incluindo doenças infecto contagiosas emergentes, demandas de interesses de grupos organizados, escassez de recursos financeiros, interesses de mercado, e nem sempre as decisões são baseadas nas necessidades da população ou na relação custo-efetividade de tecnologias comparadas. Em geral, grupos de baixa renda e em vulnerabilidade social, são mais expostos a fatores evitáveis para o desenvolvimento do câncer como tabaco, agentes infecciosos, dieta, sobrepeso e obesidade, inatividade física, uso abusivo de álcool, além de terem menor acesso aos serviços de saúde, menor influência política e menor educação no que tange a decisões que poderiam influenciar na própria saúde. Esses fatores, tão somente aumentam a responsabilidade do Estado para suprir necessidades nesses grupos.

A Organização Mundial da Saúde (OMS), determina que antes da implementação de um programa de rastreamento, 70% da população alvo deve ter acesso ao exame de rastreio inicial (84).

Rastreamento para câncer de uma forma geral no Brasil ainda é uma política pública de saúde recente. Historicamente, o Sistema Único de Saúde (SUS) iniciou o primeiro programa de rastreamento de câncer de base populacional para o câncer de colo de útero em junho de 1998, ao se instituir o Programa Nacional de Combate ao Câncer de Colo de Útero, pela Portaria GM/MS 304/98. Este programa, foi precedido de um projeto piloto, denominado Programa Viva Mulher (85). Em 2004, com o lançamento das diretrizes nacionais para o controle do câncer de mama, o rastreamento para este câncer passa a ser tratado como uma política pública de saúde nacional. Em 2005, com a Política Nacional de Atenção Oncológica, a detecção precoce dos cânceres de colo de útero e mama ganham destaque, ao mesmo tempo em que se reconhece a baixa cobertura da população alvo, e se estabelecem diretrizes para o aumento de cobertura. No caso dos cânceres de colo de útero e mama, o método de rastreio é

dependente de oferta de consultas e exames (exame colpocitopatológico – Papanicolau e mamografia, respectivamente), dependente de pessoal qualificado, qualidade de laudos, além de esbarrar em questões culturais que interferem diretamente na cobertura populacional. Além disso, os sistemas de informação disponíveis no país para o monitoramento dos programas, são insuficientes para avaliar o seu desempenho a nível populacional.

Em uma recente avaliação do programa de rastreamento do câncer de mama no Brasil, os autores apontam que apesar das diretrizes serem de rastreamento de base populacional, o que se vê na prática é que se faz rastreamento oportunístico, limitados por problemas econômicos e de logística, com importantes barreiras sócio culturais, com baixa cobertura da população alvo e grandes disparidades na oferta do exame de mamografia, e excepcionalmente encontram-se municípios que conduzem o rastreamento nos moldes de programa de base populacional. Infere ainda que no Brasil, a cobertura com mamografia diminui à medida que a idade das mulheres aumenta e há uma dificuldade de acesso aos exames confirmatórios e ao tratamento (86). Problemas econômicos e organizativos podem ser barreiras também para o rastreamento de base populacional para câncer colorretal tendo como experiência outros tipos de câncer.

## 5 CONCLUSÃO

O presente estudo encontrou evidência proveniente somente de países de alta renda para concluir que o rastreamento de população adulta, acima de 50 anos, sem risco aumentado para desenvolver o câncer colorretal, reduz a mortalidade específica entre 14 a 16% realizando o rastreio sistemático a cada dois anos com o teste de sangue oculto nas fezes baseado em guaiaco. O rastreamento com o teste de sangue oculto nas fezes, ao longo dos anos, produz maior diagnóstico de câncer em estadiamento inicial, o que possibilita a cura com medidas menos invasivas e mutilantes. Não houve diferença na mortalidade geral.

Pela ausência de evidências para países de média renda, o estudo limitou-se a avaliar os métodos de rastreio com testes de sangue oculto nas fezes por serem de baixo custo inicial, pouco invasivos e por não exigirem estrutura especializada inicial, a fim de aplicação no contexto de países de média renda.

Eventos adversos diretos do rastreio com o teste de sangue nas fezes estão relacionados ao medo do câncer e medo diante de um resultado positivo, que irá requerer intervenção invasiva para a complementação diagnóstica. As complicações decorrentes da investigação complementar com colonoscopia e sigmoidoscopia flexível nas coortes estudadas foram perfuração intestinal e sangramento, que ocorreram em pequena proporção. Nos estudos recrutados não houve morte relacionada diretamente ao procedimento.

A adesão ao rastreio é fator determinante de sucesso para se atingir os objetivos de redução de mortes por câncer colorretal. Mesmo em cenários controlados a adesão mostrou-se como um desafio. Os estudos aqui representados mostraram questões de implementação onde intervenções simples, como carta convite do médico de família, telefonemas convite, vídeos, intervenções individuais e coletivas que sensibilizam para o conhecimento a respeito do câncer colorretal são efetivas em aumentar a adesão ao rastreamento. As intervenções são

particularmente úteis para aqueles que recusaram a um primeiro convite para o rastreamento. Outro ponto importante para aumentar a adesão está na natureza do teste de sangue oculto nas fezes. Testes que requerem maior manipulação de fezes (guaiaco) tendem a ser menos aceitos. Em relação aos sistemas de saúde, há desafios em relação ao acesso e cobertura mesmo em países de alta renda.

### **5.1 Implicações para a Prática**

Os resultados são úteis para mostrar vantagens e desafios para implantar um rastreio de câncer colorretal de base populacional. Com base nos achados da presente dissertação, a área técnica da Gerência de Câncer da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, está desenvolvendo um projeto que planeja avaliar o impacto do câncer colorretal em cada estado da federação brasileira, e a partir deste levantamento irá desenvolver um estudo de impacto econômico para a implantação de um programa de rastreamento organizado de base populacional. O projeto será desenvolvido durante o Programa de Especialização em Saúde Coletiva da Escola Fiocruz de Governo.

### **5.2 Implicações para a Pesquisa**

A presente dissertação deixa clara a necessidade de estudos clínicos para avaliar programas de rastreamento em países de média renda. Não há dados sobre a reprodutibilidade dos resultados obtidos em países de alta renda em países que enfrentam uma série de outros problemas de saúde face às características sócio econômicas e culturais. Apesar de encontrarmos revisões contendo ensaios clínicos sobre aumento na taxa de participação em rastreio de câncer, não sabemos quais estratégias poderiam melhorar a adesão ao rastreio em países de média renda e também não conhecemos as barreiras enfrentadas para a detecção precoce nesses países, pois são questões que sofrem influência do contexto dos sistemas de saúde.

Na literatura mundial, embora haja a tendência de substituição dos testes baseados em guaiaco por testes imunoquímicos, não há estudo com desenho metodológico adequado (ECR) que estime o impacto sobre os indicadores de mortalidade específica, geral e incidência de CCR. A identificação dessas lacunas de conhecimento resultam da *overview* apresentada.

## REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012; 11, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase [Internet]. Int Agency Res Cancer [Internet]. 2013;11. Available from: <http://globocan.iarc.f>
2. Boyle P, Langman JS. ABC of colorectal cancer: Epidemiology. BMJ [Internet]. 2000 Sep 30 [cited 2016 Sep 18];321(7264): p.805–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11009523>
3. INCA - Dia Nacional de Combate ao Câncer | 2015 [Internet]. [cited 2015 Dec 2]. Available from: <http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/estimativa-2016.asp>
4. Vigilância do Câncer e Fatores de Risco - Mortalidade [Internet]. [cited 2015 Dec 4]. Available from: <http://www1.inca.gov.br/vigilancia/mortalidade.asp>
5. Atlas On-line de Mortalidade [Internet]. [cited 2015 Dec 9]. Available from: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo01/consultar.xhtml;jsessionid=8E286E67D558AAD99063A15DBD56A1DD>
6. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang X-S, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). Lancet [Internet]. 2014 Nov 26 [cited 2014 Nov 26];385(9972): p.977–1010. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673614620389/fulltext>
7. Habr-Gama A. Câncer coloretal: a importância de sua prevenção. Arq Gastroenterol [Internet]. 2005 Mar [cited 2015 Dec 4];42(1): p.2–3. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-28032005000100002&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032005000100002&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)
8. Whitlock EP, Lin J, Liles E, Beil T, Fu R, O'Connor E, Thompson RN CT. Screening for Colorectal Cancer: An Updated Systematic Review. 2008;(65): p.1–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxygw.wrlc.org/pubmed>
9. Winawer SJ. Natural history of colorectal cancer. Am J Med [Internet]. 1999 Jan 25 [cited 2015 Dec 4];106(1A): p.3S–6S; discussion 50S–51S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10089106>
10. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. Clin Colon Rectal Surg [Internet]. 2009 Nov [cited 2016 Sep 18];22(4): p.191–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21037809>
11. Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease]. Bol Oficina Sanit Panam [Internet]. 1968 Oct [cited 2015 Oct 5];65(4): p.281–393. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4234760>
12. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção em saúde. Rastreamento. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Cad Aten Prim; [Internet]. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno\\_atencao\\_primaria\\_29\\_rastreamento.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_atencao_primaria_29_rastreamento.pdf)
13. Rabeneck L, Zwaal C, Goodman JH, Mai V, Zamkanei M. Cancer Care Ontario guaiac fecal occult blood test (FOBT) laboratory standards: evidentiary base and



- recommendations. *Clin Biochem* [Internet]. 2008 Nov [cited 2015 Oct 21];41(16–17): p.1289–305. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18796300>
14. Launoy GD, Bertrand HJ, Berchi C, Talbourdet VY, Guizard AVN, Bouvier VM, et al. Evaluation of an immunochemical fecal occult blood test with automated reading in screening for colorectal cancer in a general average-risk population. *Int J Cancer* [Internet]. 2005 Feb 7 [cited 2017 May 8];115(3): p.493–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.20921>
  15. Rabeneck L, Rumble RB, Thompson F, Mills M, Oleschuk C, Whibley A, et al. Fecal immunochemical tests compared with guaiac fecal occult blood tests for population-based colorectal cancer screening. *Can J Gastroenterol* [Internet]. 2012 Mar [cited 2015 Dec 9];26(3): p.131–47. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3299236&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  16. Hol L, Wilschut JA, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, van der Valk H, Reijerink JCIY, et al. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. *Br J Cancer* [Internet]. 2009 Apr 7 [cited 2015 Dec 9];100(7): p.1103–10. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2670000&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  17. Hoffman RM, Steel S, Yee EFT, Massie L, Schrader RM, Murata GH. Colorectal cancer screening adherence is higher with fecal immunochemical tests than guaiac-based fecal occult blood tests: a randomized, controlled trial. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. Jan [cited 2015 Dec 9];50(5–6): p.297–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20307568>
  18. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* [Internet]. 2008 Jul [cited 2015 Nov 4];135(1): p.82–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18482589>
  19. Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D, Davis W, Bosworth HB, Sanders L, et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2005 Jan 22 [cited 2016 Jan 31];365(9456): p.305–11. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/8067800\\_Rockey\\_D\\_C\\_et\\_al\\_Analysis\\_of\\_a\\_ir\\_contrast\\_barium\\_enema\\_computed\\_tomographic\\_colonography\\_and\\_colonoscopy\\_prospective\\_comparison\\_Lancet\\_365\\_305-311](https://www.researchgate.net/publication/8067800_Rockey_D_C_et_al_Analysis_of_a_ir_contrast_barium_enema_computed_tomographic_colonography_and_colonoscopy_prospective_comparison_Lancet_365_305-311)
  20. Calonge N, Petitti DB, DeWitt TG, Dietrich AJ, Gregory KD, Harris R, et al. Screening for Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* [Internet]. 2008 Nov 4 [cited 2016 Jan 31];149(9): p.627. Available from: <http://annals.org/article.aspx?articleid=743535>
  21. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2009: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(1): p.27–41.
  22. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care. *Can Med Assoc J* [Internet]. 2016 Mar 15 [cited 2016 Jun 26];188(5): p.340–8. Available from:

- <http://www.cmaj.ca/cgi/doi/10.1503/cmaj.151125>
23. Jackson N, Waters E. Criteria for the systematic review of health promotion and public health interventions. *Health Promot Int* [Internet]. 2005 Dec [cited 2015 Jul 2];20(4): p.367–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16169885>
  24. Silva V, Grande JG, Martimbianco ALC, Riera R, Carvalho APV de. Overview de revisões sistemáticas – um novo tipo de estudo . Parte I: Por que e para quem? *Diagn Trat* [Internet]. 2012;17(4):p.195–200. Available from: <http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2012/v17n4/a3339.pdf>
  25. Silva V, Grande AJ, de Carvalho APV, Martimbianco ALC, Riera R. Overview of systematic reviews - a new type of study. Part II. *São Paulo Med J = Rev Paul Med* [Internet]. Jan [cited 2015 Dec 2];133(3): p.206–17. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-31802015000300206&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802015000300206&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
  26. Silva V, Grande AJJ, de Carvalho APV, Martimbianco ALC, Riera R, Carvalho APV. Overview of systematic reviews - a new type of study: part I: why and for whom? *São Paulo Med J = Rev Paul Med* [Internet]. 2012 Jan [cited 2015 Dec 2];130(3): p.398–404. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-31802015000300206&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802015000300206&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
  27. Thomson D, Russell K, Becker L, Klassen T, Hartling L. The evolution of a new publication type: Steps and challenges of producing overviews of reviews. *Res Synth Methods* [Internet]. 2010;1(3–4): p.198–211. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=psyh&AN=2012-30775-003&login.asp&site=ehost-live&scope=site%5Cndthomson@ualberta.ca>
  28. Akobeng AK. Principles of evidence based medicine. *Arch Dis Child* [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2016 Jun 9];90(8): p.837–40. Available from: <http://adc.bmj.com/cgi/doi/10.1136/adc.2005.071761>
  29. Shea BJ, Bouter LM, Peterson J, Boers M, Andersson N, Ortiz Z, et al. External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR). *PLoS One* [Internet]. 2007 Jan [cited 2016 Jan 25];2(12): p.1350. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2131785&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  30. Lewis JD, Ng K, Hung KE, Bilker WB, Berlin JA, Brensinger C, et al. Detection of proximal adenomatous polyps with screening sigmoidoscopy: a systematic review and meta-analysis of screening colonoscopy. *Arch Intern Med* [Internet]. 2003 Feb 24 [cited 2017 Sep 3];163(4): p.413–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12588199>
  31. Martín-López JE, Carlos-Gil AM, Luque-Romero L, Flores-Moreno S. Efficacy of CT colonography versus colonoscopy in screening for colorectal cancer. *Radiol* (English Ed. 2011;53(4): p.355–63.
  32. Niv Y, Hazazi R, Levi Z, Fraser G. Screening Colonoscopy for Colorectal Cancer in Asymptomatic People: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2008 Dec 8 [cited 2017 Sep 3];53(12): p.3049–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18463980>
  33. Pan J, Xin L, Ma Y-F, Hu L-H, Li Z-S. Colonoscopy Reduces Colorectal Cancer Incidence and Mortality in Patients With Non-Malignant Findings: A Meta-Analysis.

- Am J Gastroenterol [Internet]. 2016 Jan 12 [cited 2016 Feb 19]; 111(3): p.355-365  
Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26753884>
34. Stock C, Haug U, Brenner H, al. et. Population-based prevalence estimates of history of colonoscopy or sigmoidoscopy: review and analysis of recent trends. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2017 Sep 3];71(2): p.366–381.e2. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001651070902118X>
  35. Carolina A, Maciel B, Piazza Sassi G, Felix Das Flores Aratani J. Computed tomographic colonography versus optical colonoscopy in colorectal cancer screening: A systematic review. 2014 [cited 2017 Mar 18];33(33): p.115–20. Available from: <http://files.bvs.br/upload/S/0101-7772/2014/v33n3/a5095.pdf>
  36. Paz-Valiñas L, Atienza Merino G. Cribado poblacional del cáncer colorrectal: Una revisión sistemática. 2004 [cited 2016 Set 20]; 27(8): p. 450–9.
  37. Villamizar L, Albis R, Abadía M, Oliveros R, Gamboa O, Alba L, et al. Tamización de cáncer colorrectal en población adulta asintomática: revisión sistemática. *Rev Colomb Cancerol*. 2010; 14(3): p.152–68.
  38. Allameh Z, Davari M, Emami MH. Sensitivity and specificity of colorectal cancer mass screening methods: A systematic review of the literature. 2011[cited 2016 Set 6]; 4(2). p. 88–105.
  39. Armaroli P, Villain P, Suonio E, Almonte M, Anttila A, Atkin WS, et al. European Code against Cancer, 4th Edition: Cancer screening. *Cancer Epidemiol*. 2015 [cited 2015 Dec 01]; 39(1): p.139–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26596722>
  40. Kerr J, Day P, Broadstock M, Weir R, Bidwell S. Systematic review of the effectiveness of population screening for colorectal cancer. 2007. 120(1258).
  41. Holme Ø, Bretthauer M, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Hoff G. Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2013 [cited 2016 Sep 6];(9): p.CD009259. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24085634>
  42. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Oct 21];(1): p.CD001216. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17253456>
  43. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* [Internet]. 1996 Nov 30 [cited 2017 Mar 18];348(9040): p.1467–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8942774>
  44. Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* [Internet]. 2002 Jan [cited 2017 Mar 18];50(1): p.29–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11772963>
  45. Kronborg O, Jørgensen OD, Fenger C, Rasmussen M. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2004 Jan 8 [cited 2017 Mar 18];39(9): p.846–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15513382>

46. Kewenter J, Brevinge H, Engarås B, Haglind E, Ahrén C. Results of screening, rescreening, and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood testing. Results for 68,308 subjects. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 1994 May [cited 2017 Mar 18];29(5): p.468–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8036464>
47. Kewenter J, Brevinge H. Endoscopic and surgical complications of work-up in screening for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 1996 Jun [cited 2017 Mar 18];39(6): p.676–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8646956>
48. Lindholm E, Brevinge H, Haglind E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg* [Internet]. 2008 Aug [cited 2017 Mar 18];95(8): p.1029–36. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/bjs.6136>
49. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* [Internet]. 1993 May 13 [cited 2017 Mar 18];328(19): p.1365–71. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199305133281901>
50. Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1999 Mar 3 [cited 2017 Mar 18];91(5): p.434–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10070942>
51. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 Nov 30 [cited 2017 Mar 18];343(22): p.1603–7. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200011303432203>
52. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1996 Nov 30 [cited 2017 Mar 18];348(9040): p.1472–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673696033867>
53. Robinson MH, Hardcastle JD, Moss SM, Amar SS, Chamberlain JO, Armitage NC, et al. The risks of screening: data from the Nottingham randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Gut* [Internet]. 1999 Oct [cited 2017 Mar 18];45(4): p.588–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10486370>
54. Scholefield JH, Moss S, Sufi F, Mangham CM, Hardcastle JD. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut* [Internet]. 2002 Jun [cited 2017 Mar 18];50(6): p.840–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12010887>
55. Scholefield JH, Moss SM, Mangham CM, Whynes DK, Hardcastle JD. Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: a 20-year follow-up. *Gut* [Internet]. 2012 Jul [cited 2017 Mar 18];61(7): p.1036–40. Available from: <http://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2011-300774>
56. Garrett MM, Fisher DA. Strategies to improve colorectal cancer screening rates. *J Clin Outcomes Manag* [Internet]. 2006;13(9): p.512–7. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L445>

75675

57. Oh KM, Jacobsen KH. Colorectal cancer screening among Korean Americans: a systematic review. *J Community Health* [Internet]. 2014 Apr [cited 2016 Sep 11];39(2): p.193–200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23982772>
58. Subramanian S, Klosterman M, Amonkar MM, Hunt TL. Adherence with colorectal cancer screening guidelines: a review. *Prev Med (Baltim)*. 2004;38(5): p.536–50.
59. Gonzalez SA, Ziebarth TH, Wang J, Noor AB, Springer DL. Interventions promoting colorectal cancer screening in the Hispanic population: a review of the literature. *J Nurs Scholarsh* [Internet]. 2012 Dec [cited 2016 Sep 7];44(4): p.332–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23078262>
60. Wools A, Dapper EA, de Leeuw JRJ. Colorectal cancer screening participation: a systematic review. *Eur J Public Health* [Internet]. 2016 Feb [cited 2016 Sep 11];26(1): p.158–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26370437>
61. Hou S-I, Sealy D-A, Kabiru CW. Closing the disparity gap: cancer screening interventions among Asians--a systematic literature review. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2011 [cited 2016 Sep 17];12(11): p.3133–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22394003>
62. Rawl SM, Menon U, Burness A, Breslau ES. ctal cancer screening: an integrativeInterventions to promote colore review. *Nurs Outlook* [Internet]. 2012 [cited 2016 Sep 7];60(4): p.172–181.e13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22261002>
63. Brouwers MC, De Vito C, Bahirathan L, Carol A, Carroll JC, Cotterchio M, et al. What implementation interventions increase cancer screening rates? a systematic review. *Implement Sci* [Internet]. 2011 Dec 29 [cited 2016 Sep 7];6(1): p.111. Available from: <http://implementationscience.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-5908-6-111>
64. Naylor K, Ward J, Polite BN. Interventions to improve care related to colorectal cancer among racial and ethnic minorities: a systematic review. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2012 Aug [cited 2016 Sep 17];27(8): p.1033–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22798214>
65. Senore C, Inadomi J, Segnan N, Bellisario C, Hassan C. Optimising colorectal cancer screening acceptance: A review. *Gut* [Internet]. 2015;64(7): p.1158–77. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L604741465>
66. Vart G, Banzi R, Minozzi S. Comparing participation rates between immunochemical and guaiac faecal occult blood tests: A systematic review and meta-analysis. *Preven, Med*. 2012; 55(2): p.87–92.
67. Camilloni L, Ferroni E, Cendales BJ, Pezzarossi A, Furnari G, Borgia P, et al. Methods to increase participation in organised screening programs: A systematic review. 2013; 13(1).
68. Vedel I, Puts MTE, Monette M, Monette J, Bergman H. The decision-making process in prostate cancer screening in primary care with a prostate-specific antigen: A systematic review. *J Geriatr Oncol*. 2011;2(3): p.161–76.
69. Holden DJ, Jonas DE, Porterfield DS, Reuland D, Harris R. Systematic review: enhancing the use and quality of colorectal cancer screening. *Ann Intern Med*

- [Internet]. 2010 May 18 [cited 2016 Sep 17];152(10): p.668–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20388703>
70. Escribà-Agüir V, Rodríguez-Gómez M, Ruiz-Pérez I. Effectiveness of patient-targeted interventions to promote cancer screening among ethnic minorities: A systematic review. *Cancer Epidemiol.* 2016;44: p.22–39.
  71. Baron RC, Melillo S, Rimer BK, Coates RJ, Kerner J, Habarta N, et al. Intervention to Increase Recommendation and Delivery of Screening for Breast, Cervical, and Colorectal Cancers by Healthcare Providers. A Systematic Review of Provider Reminders. 2010; 38(1). p.110–117.
  72. Burch JA, Soares-Weiser K, St John DJB, Duffy S, Smith S, Kleijnen J, et al. Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: A systematic review. *J Med Screen* [Internet]. 2007;14(3): p.132–7. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L47511122>
  73. Park D Il, Ryu S, Kim Y-H, Lee S-H, Lee CK, Eun CS, et al. Comparison of Guaiac-Based and Quantitative Immunochemical Fecal Occult Blood Testing in a Population at Average Risk Undergoing Colorectal Cancer Screening. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2010 Sep 25 [cited 2017 May 7];105(9): p.2017–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20502450>
  74. Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer. *Ann Intern Med* [Internet]. 2014 Feb 4 [cited 2017 May 7];160(3): p.171–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24658694>
  75. Brenner H, Tao S. Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. *Eur J Cancer* [Internet]. 2013 Sep [cited 2017 May 7];49(14): p.3049–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23706981>
  76. Wilschut JA, Habbema JDF, van Leerdam ME, Hol L, Lansdorp-Vogelaar I, Kuipers EJ, et al. Fecal Occult Blood Testing When Colonoscopy Capacity is Limited. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2011 Dec 7 [cited 2017 Jun 11];103(23): p.1741–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22076285>
  77. Toes-Zoutendijk E, van Leerdam ME, Dekker E, van Hees F, Penning C, Nagtegaal I, et al. Real-Time Monitoring of Results During First Year of Dutch Colorectal Cancer Screening Program and Optimization by Altering Fecal Immunochemical Test Cut-Off Levels. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 Mar [cited 2017 Jun 11];152(4): p.767–775.e2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27890769>
  78. Zorzi M, Fedeli U, Schievano E, Bovo E, Guzzinati S, Baracco S, et al. Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut* [Internet]. 2015 May [cited 2017 Apr 18];64(5): p.784–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25179811>
  79. Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, Schoen RE, Sung JJY, Young GP, et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut* [Internet]. 2015 Oct [cited 2017 Apr 16];64(10): p.1637–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26041752>
  80. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group, von Karsa L,

- Patnick J, Segnan N, Atkin W, Halloran S, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: Overview and introduction to the full Supplement publication. *Endoscopy* [Internet]. 2012 Dec 4 [cited 2017 Apr 20];45(1): p.51–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23212726>
81. von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res.* 2015;1: p.22–31.
  82. Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Zauber AG, Habbema JDF, Kuipers EJ. Effect of Rising Chemotherapy Costs on the Cost Savings of Colorectal Cancer Screening. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2009 Oct 21 [cited 2017 Apr 20];101(20): p.1412–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19779203>
  83. Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Brenner H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening. *Epidemiol Rev* [Internet]. 2011;33(1): p.88–100. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L362168372>
  84. Prevention Knowledge into Action Cancer Control WHO Guide for Effective Programmes Prevention Knowledge into Action Cancer Control WHO Guide for Effective Programmes WHO Library Cataloguing-in-Publication Data The Prevention module of the Cancer Control Series is a joint effort of the following departments at WHO headquarters. [cited 2017 Apr 16]; Available from: <http://www.who.int/cancer/modules/PreventionModule.pdf>
  85. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto de Câncer. Viva mulher: Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo Uterino. 1998 [cited 2017 Apr 16]; Available from: <http://search.bvsalud.org/portal/resource/en/lil-291576?lang=pt>
  86. Freitas-Junior R, Rodrigues DCN, Corrêa R da S, Peixoto JE, Oliveira HVCG, Rahal RMS, et al. Contribution of the Unified Health Care System to mammography screening in Brazil, 2013. *Radiol Bras* [Internet]. 2016 Oct [cited 2017 Apr 16];49(5): p.305–10. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-39842016000500008&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842016000500008&lng=en&nrm=iso&tlng=en)

## APÊNDICE A

### Estratégia detalhada de busca no Pubmed

((("mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields]) OR ("mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR ("mass"[All Fields] AND "screenings"[All Fields]) OR "mass screenings"[All Fields]) OR ("mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR ("screening"[All Fields] AND "mass"[All Fields]) OR "screening, mass"[All Fields]) OR ("mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR ("screenings"[All Fields] AND "mass"[All Fields]))) OR ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields]) OR ("mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "screenings"[All Fields]) OR ("early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields]) OR ("early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields] OR ("cancer"[All Fields] AND "early"[All Fields] AND "detection"[All Fields]) OR "cancer early detection"[All Fields]) OR ("early detection of



cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields] OR ("cancer"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "cancer screening"[All Fields]) OR ("early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields] OR ("screening"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "screening, cancer"[All Fields]) OR ("early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields] OR ("cancer"[All Fields] AND "screening"[All Fields] AND "tests"[All Fields]) OR "cancer screening tests"[All Fields]) OR ("early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields] OR ("cancer"[All Fields] AND "screening"[All Fields] AND "test"[All Fields]) OR "cancer screening test"[All Fields]) OR ("early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields] OR ("screening"[All Fields] AND "test"[All Fields] AND "cancer"[All Fields])) OR ("early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields] OR ("screening"[All Fields] AND "tests"[All Fields] AND "cancer"[All Fields])) OR ("early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields] OR ("test"[All Fields] AND "cancer"[All Fields] AND "screening"[All Fields])) OR ("early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields] OR ("tests"[All Fields] AND "cancer"[All Fields] AND "screening"[All Fields])) OR ("early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR

"early detection of cancer"[All Fields] OR ("early"[All Fields] AND "diagnosis"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early diagnosis of cancer"[All Fields]) OR ("early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields] OR ("cancer"[All Fields] AND "early"[All Fields] AND "diagnosis"[All Fields]) OR "cancer early diagnosis"[All Fields])) AND (("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields]) OR ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("neoplasms"[All Fields] AND "colorectal"[All Fields]) OR "neoplasms, colorectal"[All Fields]) OR ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasm"[All Fields]) OR "colorectal neoplasm"[All Fields]) OR ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("neoplasm"[All Fields] AND "colorectal"[All Fields])) OR ("colorectal tumours"[All Fields] OR "colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "tumors"[All Fields]) OR "colorectal tumors"[All Fields]) OR ("colorectal tumour"[All Fields] OR "colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "tumor"[All Fields]) OR "colorectal tumor"[All Fields]) OR ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("tumor"[All Fields] AND "colorectal"[All Fields])) OR ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("tumors"[All Fields]

AND "colorectal"[All Fields]) OR "tumors, colorectal"[All Fields]) OR ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields]) OR "colorectal carcinoma"[All Fields]) OR ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "colorectal"[All Fields]) OR "carcinoma, colorectal"[All Fields]) OR ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("carcinomas"[All Fields] AND "colorectal"[All Fields])) OR ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "carcinomas"[All Fields]) OR "colorectal carcinomas"[All Fields]) OR ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "colorectal cancer"[All Fields]) OR ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("cancer"[All Fields] AND "colorectal"[All Fields]) OR "cancer, colorectal"[All Fields]) OR ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("cancers"[All Fields] AND "colorectal"[All Fields])) OR ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "cancers"[All Fields]) OR "colorectal cancers"[All Fields])) AND (((("developing countries"[MeSH Terms] OR ("developing"[All Fields] AND "countries"[All Fields]) OR "developing countries"[All Fields]) OR ("developing countries"[MeSH Terms] OR ("developing"[All Fields] AND "countries"[All Fields]) OR "developing countries"[All Fields])

Fields] OR ("developing"[All Fields] AND "country"[All Fields]) OR "developing country"[All Fields]) OR ("developing countries"[MeSH Terms] OR ("developing"[All Fields] AND "countries"[All Fields]) OR "developing countries"[All Fields] OR ("underdeveloped"[All Fields] AND "countries"[All Fields]) OR "underdeveloped countries"[All Fields]) OR ("developing countries"[MeSH Terms] OR ("developing"[All Fields] AND "countries"[All Fields]) OR "developing countries"[All Fields] OR ("underdeveloped"[All Fields] AND "country"[All Fields]) OR "underdeveloped country"[All Fields]) OR (emergent[All Fields] AND countries[All Fields]) OR (emergent[All Fields] AND country[All Fields]) OR ("developing countries"[MeSH Terms] OR ("developing"[All Fields] AND "countries"[All Fields]) OR "developing countries"[All Fields] OR ("developing"[All Fields] AND "nation"[All Fields]) OR "developing nation"[All Fields]) OR (underdeveloped[All Fields] AND "nation"[All Fields])) OR (emergent[All Fields] AND "nation"[All Fields]) OR ("africa"[MeSH Terms] OR "africa"[All Fields]) OR (("poverty"[MeSH Terms] OR "poverty"[All Fields] OR ("low"[All Fields] AND "income"[All Fields]) OR "low income"[All Fields]) AND countries[All Fields]) OR (("poverty"[MeSH Terms] OR "poverty"[All Fields] OR ("low"[All Fields] AND "income"[All Fields]) OR "low income"[All Fields]) AND country[All Fields]) OR (middle[All Fields] AND ("income"[MeSH Terms] OR "income"[All Fields]) AND countries[All Fields]) OR (middle[All Fields] AND ("income"[MeSH Terms] OR "income"[All Fields]) AND country[All Fields]) OR (("poverty"[MeSH Terms] OR "poverty"[All Fields] OR "poor"[All Fields]) AND setting[All Fields]) OR (("health resources"[MeSH Terms] OR ("health"[All Fields] AND "resources"[All Fields]) OR "health resources"[All Fields] OR "resource"[All Fields]) AND limited[All Fields] AND setting[All Fields]) OR (("health resources"[MeSH Terms] OR ("health"[All Fields] AND "resources"[All Fields]) OR "health resources"[All Fields] OR "resource"[All Fields]) AND

scarce[All Fields] AND setting[All Fields]) OR (resource-limited[All Fields] AND setting[All Fields]) OR (resource-scarce[All Fields] AND setting[All Fields]) OR (("poverty"[MeSH Terms] OR "poverty"[All Fields] OR "poor"[All Fields]) AND country[All Fields]) OR (("poverty"[MeSH Terms] OR "poverty"[All Fields] OR ("low"[All Fields] AND "income"[All Fields]) OR "low income"[All Fields]) AND "nation"[All Fields]) OR (middle[All Fields] AND ("income"[MeSH Terms] OR "income"[All Fields]) AND "nation"[All Fields]) OR (third[All Fields] AND "world"[All Fields]) OR ("middle east"[MeSH Terms] OR ("middle"[All Fields] AND "east"[All Fields]) OR "middle east"[All Fields]) OR ("india"[MeSH Terms] OR "india"[All Fields]) OR ("asia"[MeSH Terms] OR "asia"[All Fields]) OR ("europe, eastern"[MeSH Terms] OR ("europe"[All Fields] AND "eastern"[All Fields]) OR "eastern europe"[All Fields] OR ("eastern"[All Fields] AND "europe"[All Fields])) OR ("philippines"[MeSH Terms] OR "philippines"[All Fields]) OR ("indonesia"[MeSH Terms] OR "indonesia"[All Fields]) OR ("latin america"[MeSH Terms] OR ("latin"[All Fields] AND "america"[All Fields]) OR "latin america"[All Fields]) OR ("south america"[MeSH Terms] OR ("south"[All Fields] AND "america"[All Fields]) OR "south america"[All Fields]) OR ("central america"[MeSH Terms] OR ("central"[All Fields] AND "america"[All Fields]) OR "central america"[All Fields]) OR ("china"[MeSH Terms] OR "china"[All Fields]) OR ("russia"[MeSH Terms] OR "russia"[All Fields])) AND systematic[sb]

## **APÊNDICE B**

### Estratégia de busca detalhada na EMBASE

('mass screening'/exp) OR (health screening) OR (health screening program) OR (health screening programme) OR (longitudinal health screening program) OR (longitudinal health screening programme) OR (multiphasic screening) OR (population screening) OR (screening, mass)

AND

('colorectal cancer'/exp) OR ('colorectal tumor'/exp) OR (colorectal neoplasia) OR (colorectal neoplasm) OR (colorectal neoplasms) OR (colorectal tumour) OR (tumor, colorectal) OR (tumour, colorectal)

AND

('systematic review (topic)'/exp) OR (systematic reviews)

## APÊNDICE C

### Critérios de inclusão e exclusão dos artigos para a overview.

	Inclusão	Exclusão
P	Adultos assintomáticos com idade acima de 45 anos que não apresentam fatores de risco elevados para o câncer colorretal.	Adultos com risco médio ou elevado para o câncer colorretal: parentes de primeiro grau com câncer colorretal, polipose adenomatosa familiar (FAP), câncer colorretal hereditário não associado à polipose (HNPCC), doença inflamatória intestinal (colite, doença de Crohn), história prévia de pólipos ou câncer colorretal, pessoas sintomáticas para o câncer colorretal (sangramento retal ou anemia por deficiência de ferro), mutações genéticas associadas ao câncer colorretal.
I	Rastreamento com colonoscopia, retossigmoidoscopia flexível, enema baritado, teste para sangue oculto nas fezes ,baseado em guaiaco ou imunoquímicos (gFOBT ou iFOBT),	Testes em fase de pesquisa. Não rastreamento.
C	Comparar entre rastreamento e não rastreamento e entre as estratégias, organizado e oportunístico	
O	Mortalidade geral e específica para o câncer colorretal  Incidência de câncer colorretal  Incidência de adenomas avançados  Efeitos adversos dos rastreamento (complicações) como sangramento (requerendo ou não hospitalização), perfuração intestinal, morte, relacionados ao teste de rastreio ou ao teste de confirmação diagnóstica  Falsos positivos, falsos negativos, sobre diagnóstico  Adesão ao rastreamento  Barreiras para se estabelecer um programa de rastreamento	

S	Atenção primária à saúde, clínicas de família, pacientes referenciados à atenção especializada pela atenção primária  Países de média/baixa renda	Países desenvolvidos; alta renda;
Desenho de estudo	Revisões sistemáticas da literatura, com ou sem metanálise.	Estudos primários, HTA, guidelines

Fonte: a autora 2016



## APÊNDICE D

PROSPERO International prospective register of systematic reviews

### **1 Review title**

Give the working title of the review. This must be in English. Ideally it should state succinctly the interventions or exposures being reviewed and the associated health or social problem being addressed in the review.

Colorectal cancer screening in middle-income countries: an overview of systematic reviews

### **2 Original language title**

For reviews in languages other than English, this field should be used to enter the title in the language of the review. This will be displayed together with the English language title.

Rastreamento do câncer colorretal em países de média renda: overview de revisões sistemáticas

### **3 Anticipated or actual start date**

Give the date when the systematic review commenced, or is expected to commence.

21/12/2015

### **4 Anticipated completion date**

Give the date by which the review is expected to be completed.

06/07/2017

### **5 Stage of review at time of this submission**

Indicate the stage of progress of the review by ticking the relevant boxes. Reviews that have progressed beyond the point of completing data extraction at the time of initial

registration are not eligible for inclusion in PROSPERO. This field should be updated when any amendments are made to a published record.

The review has not yet ×  
started

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Provide any other relevant information about the stage of the review here.

### **Review team details**

#### **6 Named contact**

The named contact acts as the guarantor for the accuracy of the information presented in the register record.

Maria Cristina de Paula Scandiuzzi

#### **7 Named contact email**

Enter the electronic mail address of the named contact.

cristinascandiuzzi@gmail.com

#### **8 Named contact address**

Enter the full postal address for the named contact.

SQSW 305 Bloco M apartamento 207 Setor Sudoeste 70673-464 Brasília DF Brazil

**9 Named contact phone number**

Enter the telephone number for the named contact, including international dialing code.

+556181220033

**10 Organizational affiliation of the review**

Full title of the organizational affiliations for this review, and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organization.

Escola Fiocruz de Governo

Website address:

[www.fiocruzbrasil.org.br](http://www.fiocruzbrasil.org.br)

**11 Review team members and their organizational affiliations**

Give the title, first name and last name of all members of the team working directly on the review. Give the organizational affiliations of each member of the review team.

Title	First name	Last name	Affiliation
Mrs.	Maria Cristina	de Paula Scandiuizzi	Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal
Professor	Flávia	Tavares Silva Elias	Escola Fiocruz de Governo
Dr.	Silvana	Marques e Silva	Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal
Mrs.	Daniella	Rodrigues Pereira	Escola Fiocruz de Governo
Ms.	Ana Carolina	Esteves da Silva Pereira	Escola Fiocruz de Governo
Ms.	Juliana	da Motta Girardi	Escola Fiocruz de Governo

**12 Funding sources/sponsors**

Give details of the individuals, organizations, groups or other legal entities who take responsibility for initiating, managing, sponsoring and/or financing the review. Any unique identification numbers assigned to the review by the individuals or bodies listed should be included.

Escola Fiocruz de Governo

### **13 Conflicts of interest**

List any conditions that could lead to actual or perceived undue influence on judgments concerning the main topic investigated in the review.

Are there any actual or potential conflicts of interest?

None known

### **14 Collaborators**

Give the name, affiliation and role of any individuals or organizations who are working on the review but who are not listed as review team members.

Title	First name	Last name	Organization details
Mrs.	Daniele	Xavier Assad	Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal
Dr.	Heinrich	Seidler	Universidade Católica de Brasília
Mr.	Aquiles	Leite Vianna	Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal

## **Review methods**

### **15 Review question(s)**

State the question(s) to be addressed / review objectives. Please complete a separate box for each question.

What is the effectiveness of population-based screening for colorectal cancer in middle-

income countries in terms of overall mortality, specific mortality, incidence of cancer and incidence of advanced adenomas in asymptomatic adults older than 50 years not at high risk for colorectal cancer?

Is there any evidence that the clinical benefit of screening may be different according to the type of screening test?

What is the sensitivity and specificity, and what are the positive and negative predictive values, and positive and negative likelihood ratios of the colorectal cancer screening tests to detect colorectal cancer and advanced adenomas?

What is the incidence of harms of screening for colorectal cancer in asymptomatic adults older than 50 years not at high risk for colorectal cancer in middle-income countries?

What is the evidence that the harms of screening differ for the various populations or by the screening strategy (population-based or opportunistic), by screening test or by subgroup that may influence the underlying risk of colorectal cancer?

## **16 Searches**

Give details of the sources to be searched, and any restrictions (e.g. language or publication period). The full search strategy is not required, but may be supplied as a link or attachment.

We will search the following electronic bibliographic databases: PubMed, The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Methodology Register), Science Direct, Scopus, Web of Science, and Centre for Reviews and Dissemination, EMBASE. The MeSH terms are "mass screening" and "colorectal neoplasms". We will search only for systematic reviews, HTA and guidelines. The search will be performed in December 2015, January and February 2016, and will not be limited by year of publication.

**17 URL to search strategy**

If you have one, give the link to your search strategy here. Alternatively you can e-mail this to PROSPERO and we will store and link to it.

I give permission for this file to be made publicly available

Yes

**18 Condition or domain being studied**

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied.

This could include health and wellbeing outcomes.

Colorectal cancer screening in the context of middle-income countries and population-based screening. Harms of screening. Performance of different types of screening tests.

**19 Participants/population**

Give summary criteria for the participants or populations being studied by the review.

The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Asymptomatic adults 50 years and older who are not at high risk of colorectal cancer.

Exclusion criteria: High risk adults, defined as those with FAP, HNPCC, history of IBD, colitis, Crohn's, personal history of polyps (any polyp) or colorectal cancer; patients with symptoms suggesting underlying colorectal cancer (such as rectal bleeding or iron deficiency anemia), known genetic mutations associated with colorectal cancer risk, first degree relatives with colorectal cancer and previous history of radiation therapy to the pelvis.

**20 Intervention(s), exposure(s)**

Give full and clear descriptions of the nature of the interventions or the exposures to be reviewed

Screening for colorectal cancer with any of the following: colonoscopy; guaiac fecal occult blood testing (gFOBT); immunochemical fecal occult blood testing (iFOBT); flexible sigmoidoscopy; barium enema; computed tomography colonography. Exclusion criteria: surveillance, follow-up, case finding. Tests under development or in the research phase.

## **21 Comparator(s)/control**

Where relevant, give details of the alternatives against which the main subject/topic of the review will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group). The comparison will be made between population-based and opportunistic screening, as compared with no screening.

## **22 Types of study to be included initially**

Give details of the study designs to be included in the review. If there are no restrictions on the types of study design eligible for inclusion, this should be stated.

To perform this overview we will include systematic reviews, HTA (Health Technology Assessment) publications and guidelines.

## **23 Context**

Give summary details of the setting and other relevant characteristics which help define the inclusion or exclusion criteria.

Universal coverage health systems, middle-income countries, primary care, primary care practitioners. Excludes high-income countries.

## **24 Primary outcome(s)**

Give the most important outcomes.

Mortality, specific for colorectal cancer and overall; Incidence of colorectal cancer; Incidence of advanced adenomas; Incidence of harms due to the screening process.

Give information on timing and effect measures, as appropriate.

## **25 Secondary outcomes**

List any additional outcomes that will be addressed. If there are no secondary outcomes enter None.

Patient preferences for screening tests; Barriers to implementing the screening process; Economical impact.

Give information on timing and effect measures, as appropriate.

## **26 Data extraction, (selection and coding)**

Give the procedure for selecting studies for the review and extracting data, including the number of researchers involved and how discrepancies will be resolved. List the data to be extracted.

Titles and/or abstracts of studies retrieved using the search strategy and those from additional sources will be screened independently by two review authors to identify studies that potentially meet the inclusion criteria outlined above. The full text of these potentially eligible studies will be retrieved and independently assessed for eligibility by two review team members. Any disagreement between them over the eligibility of particular studies will be resolved through discussion with a third reviewer.

## **27 Risk of bias (quality) assessment**

State whether and how risk of bias will be assessed, how the quality of individual studies will be assessed, and whether and how this will influence the planned synthesis.

Two review authors will independently assess the risk of bias in included studies using the AMSTAR for Systematic Reviews, Checklist INAHTA for HTA reports and AGREE II for guidelines. Disagreements between the review authors over the risk of bias in particular studies will be resolved by discussion, with involvement of a third



review author where necessary.

## **28 Strategy for data synthesis**

Give the planned general approach to be used, for example whether the data to be used will be aggregate or at the level of individual participants, and whether a quantitative or narrative (descriptive) synthesis is planned. Where appropriate a brief outline of analytic approach should be given.

We will provide a narrative synthesis of the findings from the included studies, structured around the type of intervention, target population characteristics, type of outcome and intervention content.

## **29 Analysis of subgroups or subsets**

Give any planned exploration of subgroups or subsets within the review. ‘None planned’ is a valid response if no subgroup analyses are planned.

We plan to explore the different strategies of screening: population-based and opportunistic.

## **Review general information**

### **30 Type of review**

Select the type of review from the drop down list.

Prevention

### **31 Language**

Select the language(s) in which the review is being written and will be made available, from the drop down list. Use the control key to select more than one language.

Portuguese-Brazil

Will a summary/abstract be made available in English?

Yes

**32 Country**

Select the country in which the review is being carried out from the drop down list. For multi-national collaborations select all the countries involved. Use the control key to select more than one country.

Brazil

**33 Other registration details**

Give the name of any organization where the systematic review title or protocol is registered together with any unique identification number assigned. If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here.

**34 Reference and/or URL for published protocol**

Give the citation for the published protocol, if there is one.

Give the link to the published protocol, if there is one. This may be to an external site or to a protocol deposited with CRD in pdf format.

I give permission for this file to be made publicly available

Yes

**35 Dissemination plans**

Give brief details of plans for communicating essential messages from the review to the appropriate audiences.

We will produce a report for the funders of this review, which will be made available free of charge on Rebrats (Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde) website, and on CRD.

Do you intend to publish the review on completion?

Yes

**36 Keywords**

Give words or phrases that best describe the review. (One word per box, create a new box for each term)

overview of systematic reviews

colorectal cancer

screening

**37 Details of any existing review of the same topic by the same authors**

Give details of earlier versions of the systematic review if an update of an existing review is being registered, including full bibliographic reference if possible.

**38 Current review status**

Review status should be updated when the review is completed and when it is published.

Ongoing

**39 Any additional information**

Provide any further information the review team consider relevant to the registration of the review.

**40 Details of final report/publication(s)**

This field should be left empty until details of the completed review are available.

Give the full citation for the final report or publication of the systematic review.

Give the URL where available

## APÊNDICE E

Lista de estudos excluídos:

### 1) Excluídos por não serem revisão sistemática

Autor	Título	Ano
Boone, Darren	Evidence Review and Status Update on Computed Tomography Colonography.	2011
Williams, C.	European School of Oncology advisory report to the Commission of the European Communities for the “Europe against cancer programme” cost-effectiveness in cancer care.	1995
Pilleul, Frank	Water enema computed tomography: diagnostic tool in suspicion of colorectal tumor.	2006
Lin, Jou-Wei	Applying a Multiple Screening Program Aided by a Guideline-driven Computerized Decision Support System—A Pilot Experience in Yun-Lin, Taiwan.	2007
Bazarbashi, Shouki N	Saudi Oncology Society clinical management guideline series. Colorectal cancer 2014.	2014
Altobelli, E.	Colorectal cancer prevention in Europe: Burden of disease and status of screening programs.	2014
Ward, Stephanie H	Increasing colorectal cancer screening among African Americans, linking risk perception to interventions targeting patients, communities and clinicians.	2008
Lee, Bo In	Korean guidelines for colorectal cancer screening and polyp detection.	2012
Patel, Jay D.	The role of virtual colonoscopy in colorectal screening.	2016
Shirley, Lawrence	Establishing the role of CT colonography within the Bowel Cancer Screening Programme.	2013
Lansdorp-Vogelaar, Iris	Cost-effectiveness of colorectal cancer screening – An overview.	2010
Sabatino, Susan A	Interventions to increase recommendation and delivery of screening for breast, cervical, and colorectal cancers by healthcare providers systematic reviews of provider assessment and feedback and provider incentives.	2008
Lertkhachonsuk, Arb-Aroon	Cancer prevention in Asia: resource-stratified guidelines from the Asian Oncology Summit 2013.	2013
Sebészeti Szakmai Kollégium	Position statement of the College of Surgery of Hungary about screening for colorectal cancer.	2008

Rajasekhar, Praveen T	A multicenter pragmatic study of an evidence-based intervention to improve adenoma detection: the Quality Improvement in Colonoscopy (QIC) study.	2015
Tu, Shin-Ping	Adaptation of an evidence-based intervention to promote colorectal cancer screening: a quasi-experimental study.	2014
Maxwell, Annette E	Adoption of an evidence-based colorectal cancer screening promotion program by community organizations serving Filipino Americans.	2014
Miser, William F.	Cancer Screening in the Primary Care Setting. The Role of the Primary Care Physician in Screening for Breast, Cervical, Colorectal, Lung, Ovarian, and Prostate Cancers.	2007
Hakama, Matti	Cancer screening: Evidence and practice in Europe 2008.	2008
Winawer, Sidney J	Cascade colorectal cancer screening guidelines: a global conceptual model.	2011
Chen, Jiann-Hwa	Colorectal Cancer Screening.	2009
Ross, William A	Colorectal cancer screening in evolution: Japan and the USA.	2010
McGregor, S.Elizabeth	Colorectal cancer screening: practices and opinions of primary care physicians.	2004
Hoff, G	CRC screening: review of the evidence and suggestions on when and how to move on from randomized trials to screening programmes.	2004
Laghi, Andrea	Current status on performance of CT colonography and clinical indications.	2013
Moayyedi, Paul	Does fecal occult blood testing really reduce mortality? A reanalysis of systematic review data.	2006
Wardle, Jane	Effects of evidence-based strategies to reduce the socioeconomic gradient of uptake in the English NHS Bowel Cancer Screening Programme (ASCEND): four cluster-randomized controlled trials.	2016
Vogt, Verena	Examining regional variation in the use of cancer screening in Germany.	2014
sem autor	Guia de Practica Clinica. Prevencion del Cancer Colorrectal. Actualizacion 2009.	2009
Lansdorp-Vogelaar, Iris	Individualizing colonoscopy screening by sex and race.	2009
Baron, Roy C.	Intervention to Increase Recommendation and Delivery of Screening for Breast, Cervical, and Colorectal Cancers by Healthcare Providers. A Systematic Review of Provider Reminders.	2010
Carter, J L	Quantifying and monitoring overdiagnosis in cancer screening: A systematic review of methods.	2015
La Vecchia, C.	Reducing colorectal cancer through faecal occult blood screening: review of the evidence.	2001

Nicholson, F. B.	Review article: Population screening for colorectal cancer.	2005
Soung, Michael C.	Screening for Cancer: When to Stop?	2015
Richardson, A K	Screening for colorectal cancer and prostate cancer: Challenges for New Zealand.	2014
Van Hal, Guido	Screening for colorectal cancer: sense and sensibilities.	2011
Calonge, Ned	Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement.	2008
Walter, Louise C	Screening for colorectal, breast, and cervical cancer in the elderly: a review of the evidence.	2005
Ahmad, Nuzhat A.Hoops, Timothy C	The role of colonoscopy for screening of colorectal cancer.	2000
Silvestre, Maria Asuncion A.	Trade-off between benefit and harm is crucial in health screening recommendations. Part II: Evidence summaries.	2011

## 2) Excluídos por estarem fora do PICO

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Ano</b>
Onieva-García, M.Á.	Validez clínica de la prueba genética Cologuard™ para el cribado de cáncer colorrectal: revisión sistemática.	2015
Pruitt, Sandi L	Association of area socioeconomic status and breast, cervical, and colorectal cancer screening: a systematic review.	2009
Quarini, C.	Review of the evidence for a colorectal cancer screening programme in elderly people.	2009
McLachlan, Sue-Anne	Patients' experiences and reported barriers to colonoscopy in the screening context--a systematic review of the literature.	2012
Morgan, Jenna L.	Transparent cap colonoscopy versus standard colonoscopy: A systematic review and meta-analysis.	2013
Mehr, David R.	Primary prevention of diseases of old age.	2002
Mulhall, Brian P.	Meta-analysis: Computed tomographic colonography.	2005
Mema, S C	Integrated cancer screening performance indicators: A systematic review.	2016

Miller, Sarah J.	Motivational interviewing to improve health screening uptake: A systematic review.	2016
Schmidt-Tänzer, Wolfgang	What influences the quality of prevention colonoscopy?	2014
Domènech, Xènia	Cánceres de intervalo y sensibilidad de los programas poblacionales de cribado de cáncer colorrectal.	2015
Zhu, Ming Ming	Comparison of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood test in screening and surveillance for advanced colorectal neoplasms: a meta-analysis.	2010
Burch, J A	Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: A systematic review.	2007
Rosman, Alan S.	Effect of verification bias on the sensitivity of fecal occult blood testing: A meta-analysis.	2010
Ghanouni, A	Public preferences for colorectal cancer screening tests: A review of conjoint analysis studies.	2013
Whitlock, Evelyn P.	Screening for colorectal cancer: A targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force.	2008
Mousavinezhad, Maryam	The effectiveness of FOBT vs. FIT: A meta-analysis on colorectal cancer screening test.	2016

### 3) Excluídos por serem *guidelines*

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Ano</b>
Sung, J J Y	Asia Pacific consensus recommendations for colorectal cancer screening.	2008
Minozzi, S.	European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition Principles of evidence assessment and methods for reaching recommendations.	2012
Steele, R. J C	European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition Professional requirements and training.	2012
Quirke, P.	European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis.	2012
Watine, Joseph C.	Mass colorectal cancer screening: Methodological quality of practice guidelines is not related to their content validity.	2008
Schmiegel, W.	S3 guidelines for colorectal carcinoma results of an evidence-based consensus conference on February 6/7, 2004 and June 8/9, 2007 (for the topics IV, VI and VII).	2010
Schmiegel, W.	S3-Leitlinienkonferenz "kolorektales karzinom" 2004.	2005

Sung, J J Y	An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening.	2015
Austoker, J.	European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition Communication.	2012
Alsanea, Nasser	National Guidelines for Colorectal Cancer Screening in Saudi Arabia with strength of recommendations and quality of evidence.	2011

#### 4) Excluídos por não terem sido encontradas as publicações

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Ano</b>
Lewis, Carmen L ynn	Colorectal cancer: screening.	2007
Craven, O.	The validity of faecal occult blood (FOB) testing in population screening for colorectal cancer (CRC).	1999
Schreuders, E H	Meta-analysis on guaiac-based fecal occult blood tests versus fecal immunochemical tests for colorectal cancer screening in average-risk individuals.	2016
Lewis, Carmen L ynn	Colorectal cancer: screening.	2007
Grobbee, E J	Guaiac-based faecal occult blood tests versus faecal immunochemical tests for colorectal cancer screening in average-risk individuals.	2015

#### 5) Excluídos por terem sofrido atualização

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Ano</b>
Hewitson, Paul	Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (Hemoccult): An update.	2008
Towler, B	A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult.	1998
Towler, B. P.	Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult.	2000
Pignone, Michael	Screening for colorectal cancer in adults at average risk: A summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force.	2002
Baron, R C	Client-Directed Interventions to Increase Community Demand for Breast, Cervical, and Colorectal Cancer Screening. A Systematic Review.	2008



## 6) Excluídos por serem estudos de custo-efetividade

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Ano</b>
Cruzado, José	Economic evaluation of colorectal cancer (CRC) screening.	2013
Kriza, Christine	An international review of the main cost-effectiveness drivers of virtual colonography versus conventional colonoscopy for colorectal cancer screening: Is the tide changing due to adherence?	2013
Hanly, Paul	Cost-effectiveness of computed tomography colonography in colorectal cancer screening: A systematic review.	2012
Noémi, Muszbek	Daganatos betegségek korai felismerésére irányuló populációs szintű szűrőprogramok egészség-gazdaságtani elemzése-rendszerezett irodalmi áttekintés.	2002
Dinh, Tuan	Health Benefits and Cost-effectiveness of a Hybrid Screening Strategy for Colorectal Cancer.	2013

## 7) Excluídos por estarem em língua estrangeira não compreendida pela autora

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Ano</b>
Muszbek, Noémi	Economic evaluation of population-based mass screening for the early detection of cancer: a systematic review.	2002
Deng, Shang-xin	Factors influencing patient compliance in colorectal cancer screening: qualitative research synthesis.	2010

## APÊNDICE F

AMSTAR

### **1. Foi fornecido um projeto a priori?**

Os critérios de inclusão e exclusão devem ser estabelecidos antes da realização da pesquisa.

[Nota: É necessário haver referência a um protocolo, aprovação ética ou objetivos da pesquisa pré-determinados / publicados a priori para marcar um "sim".]

### **2. Seleção de estudos e extração de dados foi realizada duplamente?**

A extração de dados deve ser realizada por pelo menos 2 pessoas de forma independente e deve ser definido um procedimento para resolver discordâncias.

[Nota: É necessário que pelo menos 2 pessoas tenham feito seleção de estudos, 2 pessoas tenham feito extração de dados, e divergências resolvidas por consenso ou uma pessoa verificou o trabalho da outra.]

### **3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?**

Pelo menos duas fontes eletrônicas devem ser pesquisadas. O relatório deve incluir os anos e as bases de dados usadas (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE). As palavras-chave e/ou os termos MeSH devem ser informados e, quando possível, a estratégia de busca deve ser fornecida. Todas as buscas devem ser complementadas por meio de consulta a conteúdos, revisões, livros-texto, cadastros especializados atualizados ou especialistas no campo de estudo específico e por meio de revisão das referências dos estudos encontrados.

[Nota: Se foram utilizadas pelo menos 2 fontes + 1 estratégia suplementar, responda "sim" (Cochrane register / Central conta como 2 fontes; pesquisa em literatura cinzenta conta como literatura suplementar).]

**4. A situação da publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão?**

Os autores devem declarar que procuraram por estudos independentemente de sua situação de publicação. Os autores devem declarar se excluíram ou não quaisquer estudos (da revisão sistemática), com base em sua situação de publicação, idioma etc.

[Nota: Se a revisão indica que houve uma busca por literatura cinzenta ou literatura não publicada, responder "sim". Banco de dados único, teses, anais de congressos e registros de estudos são considerados literatura cinzenta. Se a busca foi de uma fonte que contém literatura cinzenta e não cinzenta, deve-se especificar que eles estavam procurando literatura inédita.]

**5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?**

Deve ser fornecida uma lista de estudos incluídos e excluídos.

[Nota: É aceitável que a lista dos estudos excluídos esteja apenas referenciada. Se houver um link eletrônico para acesso à lista, mas o link não está ativo, responda "não".]

**6. Foram fornecidas as características dos estudos incluídos?**

Devem ser fornecidos de forma agregada (como uma tabela), dados sobre os participantes, as intervenções e os resultados dos estudos originais. Devem ser relatadas as diversas características em todos os estudos analisados, como idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, estágio da doença, duração, gravidade ou comorbidades.

[Nota: É aceitável se não foi apresentado no formato de tabela, desde que contemple as informações acima descritas.]

**7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?**

Devem ser fornecidos a priori os métodos de avaliação (por exemplo, para estudos de eficácia, caso os autores optem por incluir apenas ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, ou alocação sigilosa como critérios de inclusão). Para outros tipos de estudos, é importante que existam itens alternativos.

[Nota: Pode incluir o uso de uma ferramenta de avaliação de qualidade ou checklist (por exemplo, escala de Jadad, risco de viés, análise de sensibilidade, etc.), ou uma descrição de itens de qualidade, com algum tipo de resultado para cada estudo (é adequado informar escore "baixo" ou "alto", desde que claramente descritos os estudos que receberam esses escores. Não é aceitável um escore / intervalo resumo para todos os estudos em conjunto).]

**8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?**

O rigor metodológico e a qualidade científica dos estudos deverão ser considerados na análise e conclusões da revisão e explicitamente informados na formulação de Recomendações.

[Nota: Se foi dito algo como "os resultados devem ser interpretados com cautela, devido à má qualidade dos estudos incluídos", não é possível responder "sim" para esta pergunta, se respondeu "não" para a pergunta 7.]

**9. Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos****adequados?**

Para os resultados agrupados deve ser feito um teste para garantir que os estudos podiam ser agrupados e para avaliar a sua homogeneidade (teste de qui-quadrado para homogeneidade,  $I^2$ ). Se houver heterogeneidade, deverá ser usado um modelo de efeitos aleatórios e/ou a adequação clínica da combinação deverá também ser levada em consideração (isto é, combinar os resultados era apropriado?).

[Nota: Responda "sim" se houve menção ou descreveu a heterogeneidade, ou seja, se os autores explicaram que os resultados não puderam ser agrupados por causa de heterogeneidade / variabilidade entre as intervenções.]

**10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?**

Uma avaliação de viés de publicação deve incluir uma combinação de ferramentas gráficas (por exemplo, um gráfico de funil e outros testes disponíveis) e/ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão Egger, Hedges-Olken).

[Nota: Se nenhum valor de teste ou gráfico de funil foi incluído, responda "não". Se houve menção que viés de publicação não pôde ser avaliado porque havia menos de 10 estudos, responda "sim".]

**11. O conflito de interesses foi informado?**

Possíveis fontes de apoio devem ser claramente informadas, tanto na revisão sistemática quanto nos estudos incluídos.

[Nota: Para obter um "sim", deve indicar fonte de financiamento ou apoio à revisão sistemática e para cada um dos estudos incluídos.]

Pontuação máxima 11. Para cada resposta afirmativa, considerar valor de um ponto. Para respostas negativas, não sei ou não se aplica, considerar zero pontos. A pontuação final é a somatória de todas as respostas.