



Instituto Nacional de Cardiologia
Coordenação de Ensino e Pesquisa
Programa de Pós-Graduação
Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde

Mamógrafo 3D para rastreamento de câncer mama

Tatiane Moura Dantas de Lima e Silva
Novembro/ 2020

Sumário

1.	CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA.....	3
2	TECNOLOGIA	8
3	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	8
4	RESULTADOS	9
5	RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS.....	12
6	RECOMENDAÇÃO	13
7	REFERÊNCIAS.....	14
8.	ANEXO 1	17

1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA

1.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O câncer é um problema de saúde que está entre as principais causas de mortalidade do mundo, correspondendo a 8,8 milhões de mortes em 2015 (1). A diminuição nas taxas de natalidade com o aumento da expectativa de vida da população tem colaborado para o aumento nas taxas de incidência e mortalidade de doenças crônicas não transmissíveis, como o câncer de mama (2).

No contexto mundial, com exceção de câncer de pele não melanoma, o câncer de mama é o que mais afeta o público feminino respondendo aproximadamente por 25% dos cânceres diagnosticados em mulheres em 2018, com aproximadamente 2,1 milhão de casos novos naquele ano. É a quinta causa de morte por câncer em geral (626.679 óbitos) e a causa mais frequente de morte por câncer em mulheres (3).

No Brasil, excluídos os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama é o mais incidente em mulheres em quase todas as regiões, exceto a região Norte, onde o câncer do colo do útero ocupa a primeira posição. No ano de 2019 foram estimados 59.700 casos novos, representando uma taxa de incidência de 56,33 casos por 100.000 mulheres (3).

O número de mortes ocorridas por câncer de mama, ajustada pela população mundial, tende a uma curva crescente e representa a principal causa de morte por câncer na população feminina brasileira, com 13,22 óbitos/100.000 mulheres em 2017 (3). Respectivamente, as regiões Sul e Sudeste são as que apresentam as maiores taxas, 14,14 e 14,10 óbitos/100.000 mulheres no ano de 2017.

O câncer de mama representou um total de 15,7% do total de óbitos entre as mulheres brasileiras no período compreendido entre 2011 e 2015, os óbitos por câncer de mama ocupam o primeiro lugar no país. Verifica-se o mesmo padrão para as demais regiões brasileiras, com exceção da região Norte, onde os óbitos por câncer de mama ocuparam o segundo lugar, 12,5%. Os maiores percentuais na mortalidade proporcional brasileira por câncer de mama foram as regiões Sudeste (16,5%) e Centro-Oeste (16,1%), seguidas por Sul (15,2%) e Nordeste (14,8%) (3).

As alterações biológicas resultantes do envelhecimento aumentam o risco do desenvolvimento do câncer de mama. Um fator de risco importante é a idade, bem como em vários outros tipos de câncer, levando a um aumento de chance do desenvolvimento de câncer de mama, a exemplo mulheres a partir dos 50 anos (4). Na população feminina abaixo de 40 anos ocorrem menos de 10 óbitos a cada 100 mil mulheres, enquanto na faixa etária a partir de 60 anos o risco é 10 vezes maior para essa neoplasia. (3).

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer – INCA, a neoplasia de mama compõe um grupo de enfermidades heterogêneas com distintos comportamentos. Com isso, pode-se observar variadas manifestações clínicas e morfológicas. Vários fatores são relacionados a uma incidência maior de desenvolvimento da doença, como: idade, fatores endócrinos / história reprodutiva, fatores comportamentais / ambientais e fatores genéticos / hereditários (5).

O sintoma mais frequente de câncer de mama é o surgimento de nódulo, em geral indolor, duro e irregular, por sua vez também existem tumores de consistência moderada, globosos e bem definidos. Outros sinais como edema cutâneo; retração cutânea; dor, inversão do mamilo, hiperemia, descamação ou ulceração do mamilo; e secreção papilar, são comuns no câncer de mama. A secreção associada ao câncer, de modo frequente, é transparente, podendo ser rosada ou avermelhada devido à presença de glóbulos vermelhos, podendo surgir sinais como linfonodos palpáveis na axila (6).

Dentro do cenário brasileiro, verificou-se uma associação positiva do nível de renda com o risco, a incidência e a mortalidade do câncer de mama. Na prática, ocorreu uma excessiva exposição a fatores ambientais (químicos, físicos e biológicos), que poderiam aumentar o risco associado à doença. Alguns estudos sugerem que maiores níveis de escolaridade poderiam reduzir o risco associado ao câncer de mama, aumentar a sobrevivência e facilitar o tratamento e detecção precoce da doença através de rastreio (7).

1.2 Rastreamento do câncer de mama

Rastreio é a utilização de exames para detectar uma doença em pessoas assintomáticas. A premissa do rastreio é que a doença seria identificada antes

dos sintomas (fase pré-clínica ou subclínica), possibilitando começar o tratamento nas fases iniciais da doença com objetivo de aumentar as chances de cura. Embora o rastreamento possa levar ao diagnóstico precoce, nem todos os exames de rastreamento são benéficos. Sobrediagnóstico e falsos-positivos são possíveis efeitos adversos do rastreamento (8).

A prática do rastreamento populacional como estratégia de detecção precoce e controle do câncer da mama no Brasil deve ponderar a necessidade de profissionais especializados e capacitados, e a organização de rede assistencial própria e prestadora de serviços ao SUS (9). Para se obter êxito nas ações de rastreamento serão necessários fatores como: informar e mobilizar a população e a sociedade civil organizada, alcançar a meta de cobertura da população-alvo, garantir acesso a diagnóstico e tratamento oportuno, garantir a qualidade das ações e monitorar tanto quanto gerenciar continuamente as ações.

O rastreamento do câncer de mama trata-se de uma estratégia voltada ao público feminino, dentro de uma faixa etária onde essa prática de rastreio seja favorável, ou seja, com maiores benefícios e menores riscos, resultando na redução da mortalidade. Entre os benefícios é possível citar o melhor prognóstico da doença, tratamento mais efetivo e menor morbidade associada (10). Dentre os riscos ou malefícios estão inclusos os resultados falso-positivos, que acarretam ansiedade e excessiva realização de exames; outro aspecto preocupante são os resultados falso-negativos, que resultam em falsa tranquilidade; o sobrediagnóstico e o sobretratamento, relacionados à identificação de tumores de comportamento indolente (diagnosticados e tratados sem que representem uma ameaça à vida); e, em diminuto grau, o risco da exposição à radiação ionizante, se frequente ou sem controle de qualidade (10).

De um modo geral, o rastreamento pode ser realizado de duas formas: oportunística ou organizada. Na primeira, os exames de rastreio são disponibilizados nas unidades de saúde às mulheres, enquanto na segunda, sob a forma organizada, os exames periódicos de rastreio são viabilizados às mulheres na faixa etária alvo. A experiência internacional tem demonstrado que sob forma organizada os resultados apresentados são melhores e os custos menores (11). Nos países que utilizam a forma de rastreamento organizada, as evidências do impacto do rastreamento na

mortalidade por essa neoplasia justificam sua adoção como política de saúde pública com a população-alvo, tal como recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), pois a mortalidade por câncer de mama vem diminuindo (12).

Segundo a revisão das Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama, publicada em 2015, no Brasil a mamografia é o único exame cuja aplicação em programas de rastreamento apresenta eficácia comprovada na redução da mortalidade do câncer de mama, sendo recomendada a mamografia de rotina a cada dois anos para as mulheres de 50 a 69 anos. Nessa faixa etária a mamografia tem periodicidade bienal em muitos países onde com o rastreamento sob a forma organizada, verifica-se que os benefícios superam os riscos e apresentam grandes impactos na redução da mortalidade deste grupo. Diferentemente de outros grupos, onde as evidências científicas apontam um balanço desfavorável entre riscos e benefícios na periodicidade na realização da mamografia. (13, 14)

1.3 Taxa de Reconvocação (Recall)

A taxa de reconvocação é caracterizada pela quantidade de pacientes que tem que retornar ao centro de exame para fazer novos exames ou repetir exames, como a realização de incidências mamográficas complementares, por exemplo, para confirmação ou exclusão diagnóstica (15).

1.4 Diagnóstico

Após o rastreio, com uma boa anamnese, exame físico e exame de imagem, são identificadas as lesões sugestivas de malignidade, que necessitam de análise histopatológica.

A análise histopatológica e imuno-histoquímica consiste no exame de fragmentos colhidos através de biópsias percutâneas realizadas por agulha grossa (core biópsia e biópsia a vácuo - mamotomia). Podem ser feitas biópsias de lesões palpáveis e impalpáveis. Nas lesões impalpáveis, o procedimento é guiado por exame de imagem. A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) reserva-se para a avaliação dos linfonodos axilares. A biópsia cirúrgica é indicada quando a biópsia por agulha não for possível de realizar por questões técnicas (16).

1.5 Estadiamento do Câncer de Mama e Tratamento recomendado

Os avanços no tratamento da neoplasia de mama nos últimos tempos, direcionam-se para cirurgias que mutilam menos, e individualização do tratamento. O tratamento será definido conforme o estadiamento da doença e suas características biológicas, bem como as condições da paciente (idade, status menopausal, comorbidades e preferências) (14).

O estadiamento e as características do tumor definem o prognóstico do câncer de mama. As chances de cura são maiores quando diagnosticado no início da doença. Na presença de doença avançada (metástases) o objetivo do tratamento passa a ser prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida (14). Pode-se dividir o tratamento do câncer de mama em: Tratamento local: cirurgia e radioterapia (além de reconstrução mamária) e Tratamento sistêmico: quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica.

O tratamento conforme os estágios do câncer de mama são:

Estádios I e II – Habitualmente cirurgia conservadora, com retirada apenas do tumor ou retirada da mama (mastectomia) com reconstrução mamária. Pode-se ainda utilizar-se de tratamento neoadjuvante na tentativa de diminuir o estágio da doença e realizar cirurgia conservadora. Em alguns casos, após a cirurgia poderá ser feito tratamento complementar com radioterapia ou quimioterapia, indicados conforme o caso da paciente.

Estádio III – Enquadram-se pacientes com tumores maiores, onde está indicado a quimioterapia. Se houver resposta positiva, será indicado cirurgia local e radioterapia. O tratamento neoadjuvante consiste em diminuir o tumor inoperável tornando-o operável, ou possibilitando que a cirurgia seja menos agressiva.

Estádio IV – O tratamento local será restrito, sendo o mais indicado o tratamento sistêmico (quimioterapia), levando em consideração a resposta tumoral, efeitos colaterais e o possível prolongamento da sobrevida.

2 TECNOLOGIA

O rastreamento através do exame de mamografia é uma importante estratégia para a redução das mortes causadas pelo câncer de mama. Através do exame são diagnosticados tumores antes da apresentação clínica, onde acredita-se que a intervenção resultará em aumento da sobrevivência. Apesar disso, a mamografia é criticada por abundantes resultados falso-positivos, restrita sensibilidade e diagnóstico de lesões sem expressão clínica (17).

Incrementos na tecnologia da mamografia foram introduzidos por meio do desenvolvimento da técnica tridimensional da tomossíntese ou mamografia 3D. A tomossíntese adquire imagens em finas fatias, através de um arco de Raio-X, o mesmo utilizado em exames de tomografia, que se move, que são reconstruídas, minimizando a sobreposição de estruturas mamárias. Este exame de imagem pode ser realizado concomitantemente com uma mamografia digital convencional (16).

Quando combinados os exames de mamografia digital e tomossíntese reduzem-se as limitações do rastreamento com mamografia convencional, melhorando a acuidade da detecção dos cânceres invasivos e simultaneamente diminuindo os resultados falso-positivos (18).

3 ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

3.1 Pergunta estruturada

A pergunta estruturada encontra-se na tabela 1.

Tabela 1. Tabela estruturada para elaboração do Relatório (PICO).

População	Mulheres entre 50 e 69 anos
Intervenção	Mamografia 3D (tomossíntese digital) + Mamografia 2D
Comparação	Mamografia 2D
Desfechos	Especificidade, sensibilidade e mortalidade.

Tipo de estudo	Revisão sistemática.
-----------------------	----------------------

Fonte: elaboração própria.

Pergunta de pesquisa: A associação do mamógrafo 3D para rastreamento do câncer da mama, de forma complementar ao mamógrafo 2D, é mais eficaz para detecção precoce de imagens sugestivas de câncer de mama quando comparado apenas a realização do rastreamento pelo mamógrafo 2D, em mulheres da faixa etária de 50 a 69 anos?

3.2 Busca por evidências

Base de dados	Estratégia de busca
Medline Data da Busca: 16/02/2020	systematic[sb] AND ("Early Detection of Cancer"[Mesh] OR "mammography"[tiab] AND "Breast Neoplasms"[Mesh])

Fonte: elaboração própria.

Foi realizada estratégia de busca na base Medline na data de 16/02/2020, onde foram incluídas todas as revisões sistemáticas, sem restrição de idioma e data. Foi utilizado o aplicativo gratuito *online* para revisão Rayyan QCRI para seleção dos títulos e resumos. Todas as revisões sistemáticas que não foram excluídas pelo título ou resumo foram localizadas. E a qualidade dos estudos foram avaliadas pela ferramenta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews - AMSTAR 2* (19).

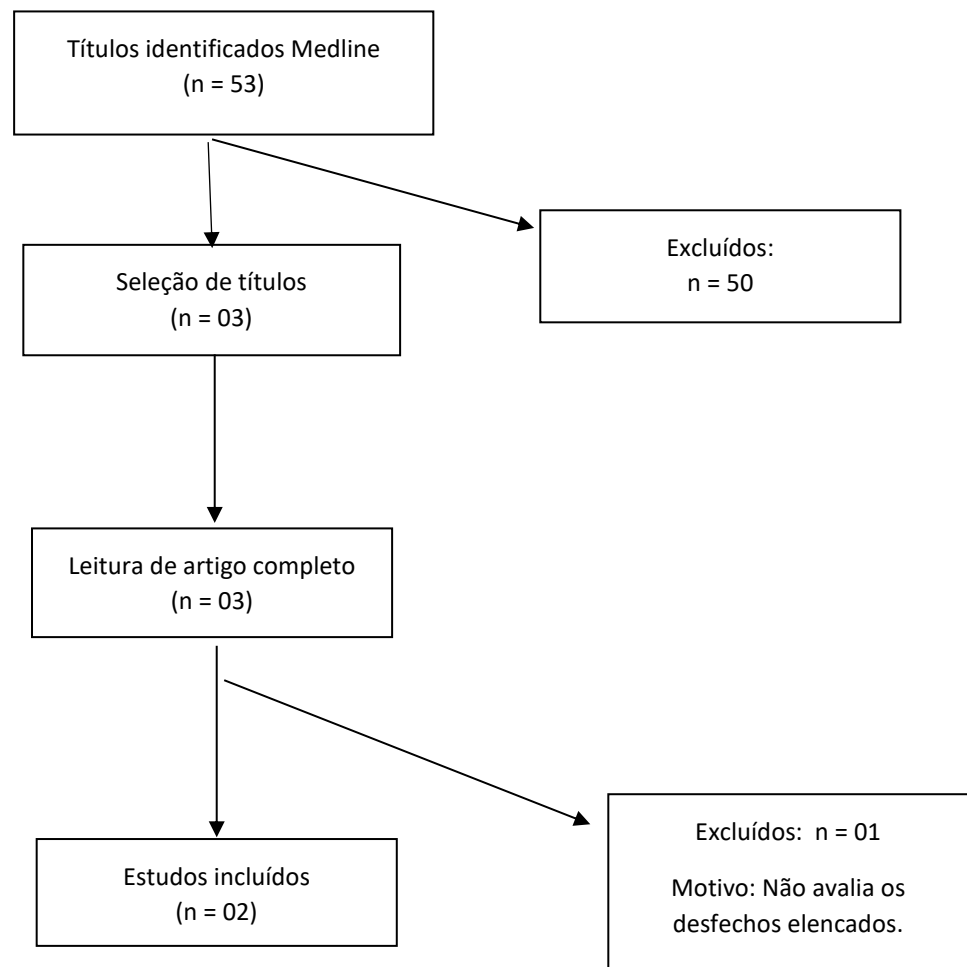
4 RESULTADOS

Foi realizada uma revisão rápida da literatura onde foram recuperados 53 títulos, destes foram selecionadas 03 revisões para leitura completa, dos quais apenas 02 revisões sistemáticas foram elegíveis para a elaboração deste PTC. A

revisão excluída não avalia mamografia 3D conforme os desfechos elencados, logo não responde à pergunta de pesquisa.

O fluxo de seleção encontra-se na figura 1. Os resultados da análise da evidência encontram-se listados no quadro 1.

Figura 1 – Fluxo de seleção dos artigos usando a estratégia de busca.



Adaptado de: Tradução para o idioma português do documento: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. Disponível em: www.prisma-statement.org. Traduzido por: Taís Freire Galvão e Thais de Souza Andrade Pansani; retro-traduzido por: David Harrad

4.1 Resultados da análise das evidências

Quadro 1. Resumo dos artigos utilizados neste PTC.

Autor e Ano	Título do Artigo	Objetivo	Resultado	Conclusão
Melnikow J et al 2016 (20)	Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force.	Categorização do desempenho do rastreamento com ultrassonografia mamária, ressonância magnética (RM), e a tomossíntese mamária digital (TMD) em mulheres com mamas densas e resultados negativos de mamografia.	As taxas de detecção de câncer com TMD aumentaram de 1,4 para 2,5 por 1000 exames em comparação apenas com a mamografia (3 estudos). As taxas de recall variaram de 7% a 11%, em comparação com 7% a 17% apenas com a mamografia.	O rastreamento suplementar de mulheres com seios densos encontra câncer de mama adicional, mas aumenta os resultados falso-positivos. O uso de TMD pode reduzir as taxas de recall. Os efeitos do rastreamento suplementar nos desfechos do câncer de mama ainda não estão claros.
Hodgson R et al 2016 (21)	Systematic review of 3D mammography for breast cancer screening.	Investigar o desempenho da tomossíntese mamária digital (TMD) (isoladamente ou com mamografia digital de campo completo (MDCC) ou mamografia digital sintética) em comparação com a MDCC apenas para detectar lesões de câncer de mama em mulheres assintomáticas.	Cinco estudos foram elegíveis. Maiores taxas de detecção de câncer foram observadas ao comparar TMD + MDCC com MDCC em dois estudos europeus: a diferença sumária por 1000 telas foi de 2,43 (IC95%: 1,8 a 3,1). Ambos os estudos europeus encontraram taxas falsas positivas mais baixas para leitores individuais. Um deles encontrou uma taxa de recall mais baixa com base no recall condicional. O segundo estudo não foi projetado para comparar as taxas de recall pós-arbitragem entre MDCC e TMD + MDCC.	Reduções nas taxas de recall e falsos positivos foram observadas nos estudos norte-americanos em favor do TMD + MDCC. Em comparação com a MDCC, o TMD, como adjunto da MDCC, tem uma maior taxa de detecção de câncer, aumentando a eficácia do rastreamento do câncer de mama. Os benefícios adicionais do TMD também podem incluir redução de recalls e, conseqüentemente, redução de custos e sofrimento causados às mulheres.

A qualidade metodológica dos estudos Melnikow J et al 2016(20) e Hodgson R et al 2016(21) foram avaliadas pela ferramenta AMSTAR 2 como de alta qualidade. As avaliações encontram-se no Anexo 1.

4.2 Interpretação dos resultados

Os resultados das revisões sistemáticas apontam que a tomossíntese mamária digital associada a mamografia digital é melhor na detecção de câncer de mama quando comparada a mamografia digital isolada, diminuindo a quantidade de falsos positivos, reduzindo o número de mulheres para retorno e confirmação do diagnóstico, e atenuando a angústia e sofrimento das mulheres com diagnósticos falsos positivos. No entanto, nestas revisões sistemáticas não estão claros os efeitos adicionais nos desfechos do rastreamento suplementar a tomossíntese mamária digital associada a mamografia digital do câncer de mama, uma vez que o dano mais comum do rastreamento são os resultados falsos positivos que geram quantidade excessivas de exames, incluindo um elevado número de biópsias desnecessárias (9).

Apesar dos estudos (com alta qualidade metodológica) recomendarem a tecnologia, os dados apresentados falam em aumento da quantidade de diagnósticos, mas não fazem menção a diminuição da mortalidade das mulheres entre 50 e 69 anos.

5 RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS

O Ministério da Saúde/Instituto Nacional de Câncer (INCA) não recomenda o rastreamento do câncer de mama com a tomossíntese, seja isoladamente, seja em conjunto com a mamografia convencional (recomendação contrária forte: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios) (22)

De acordo com o NICE – *National Institute for Health and Care Excellence* (Inglaterra) – a tomossíntese digital 3D encontra-se monitorada e fora dos

procedimentos de remessa. Os procedimentos monitorados estão dentro da incumbência, mas a avaliação deles está atrasada. Isso pode ser porque o procedimento: a) está sendo realizado apenas em um ambiente de pesquisa; b) não tem uma base de evidências; c) não tem uma marca apropriada (23).

Conforme a CADTH – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (Canadá) – com base em revisões sistemáticas de estudos não randomizados, a tomossíntese digital de mama combinada com a mamografia digital pode melhorar a taxa de detecção e taxa de recall do câncer de mama em comparação com a mamografia digital apenas para rastreamento, embora houvesse heterogeneidade na evidência em relação ao tipo de câncer (invasivo versus não invasivo) e configuração de rastreamento (frequência de rastreamento, número de leituras). Havia evidências limitadas no cenário de diagnóstico. Não foram identificadas evidências sobre a eficácia clínica ou os malefícios da tomossíntese digital da mama. Os benefícios e malefícios da tomossíntese digital da mama para rastreamento e diagnóstico não são claros. Não está recomendado o uso da tomossíntese digital da mama para rastreamento de câncer de mama em mulheres assintomáticas que não apresentam alto risco de câncer de mama. As recomendações foram baseadas na insuficiência de evidências para a tomossíntese digital das mamas sobre benefícios e danos (24).

6 RECOMENDAÇÃO

A mamografia 3D associada a mamografia 2D não está recomendada para o rastreio do Câncer de Mama de pacientes do sexo feminino entre 50 e 69 anos para investigação diagnóstica de imagens sugestivas do câncer de mama em comparação à mamografia 2D, baseado nos estudos selecionados que foram avaliados como de alta qualidade metodológica.

7 REFERÊNCIAS

- 1 Panis Carolina, Kawasaki Aedra Carla Bufalo, Pascotto Claudicéia Risso, Justina Eglea Yamamoto Della, Vicentini Geraldo Emílio, Lucio Léia Carolina et al. Revisão crítica da mortalidade por câncer usando registros hospitalares e anos potenciais de vida perdidos. Einstein (São Paulo) Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082018000100204&lng=en. Acesso em: 29/09/2020.
- 2 Couto Maria Silvia de Azevedo, Firme Vinícius de Azevedo Couto, Guerra Maximiliano Ribeiro, Bustamante-Teixeira Maria Teresa. Efeito da redistribuição das causas mal definidas de óbito sobre a taxa de mortalidade por câncer de mama no Brasil. Ciênc. saúde coletiva Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232019000903517&lng=en. Acesso em: 29/09/2020.
- 3 Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controlado-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude>. Acesso em: 29/09/2020.
- 4 Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama/profissional-de-saude>. Acesso em: 29/09/2020.
- 5 Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama/profissional-de-saude> Acesso em 29/09/2020.
- 6 Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/en/node/1200> Acesso em: 29/09/2020.
- 7 Couto Maria Silvia de Azevedo, Firme Vinícius de Azevedo Couto, Guerra Maximiliano Ribeiro, Bustamante-Teixeira Maria Teresa. Efeito da redistribuição das causas mal definidas de óbito sobre a taxa de mortalidade por câncer de mama no Brasil. Ciênc. saúde coletiva. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232019000903517&lng=pt. Acesso em: 29/09/2020.
- 8 Eluf-Neto José, Wunsch-Filho Victor. Screening faz bem à saúde? Rev. Assoc. Med. Bras. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302000000400028&lng=en . Acesso em: 29/09/2020.

- 9 Migowski Arn, Dias Maria Beatriz Kneipp, Nadanovsky Paulo, Silva Gulnar Azevedo e, Sant'Ana Denise Rangel, Stein Airton Tetelbom. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. III - Desafios à implementação. Cad. Saúde Pública. Disponível em:
https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2018000600503&lng=pt . Acesso em: 29/09/2020.
- 10 BRASIL. Ministério da Saúde. Rastreamento. Brasília, DF, 2010. (Série A: Normas e Manuais Técnicos) (Cadernos de Atenção Primária, n. 29).
- 11 INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Encontro Internacional sobre Rastreamento do Câncer de Mama – Resumo das Apresentações. Rio de Janeiro, 2019. Disponível em:
https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//encontro_internacional_rastreamento_cancer_mama_resumo_cap1.pdf. Acesso em: 29/09/2020.
- 12 Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama/profissional-de-saude> Acesso em 29/09/2020.
- 13 INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil. Rio de Janeiro, 2015. Disponível em:
https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diretrizes_deteccao_precoce_cancer_mama_brasil.pdf. Acesso em: 29/09/2020.
- 14 Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama do INCA Disponível em:
<https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/acoes-de-controle/deteccao-precoce>, Acesso em: 29/09/2020.
- 15 Badan GM, Roveda D Jr, Ferreira CAP, Noronha AO Jr, Auditoria interna completa do serviço de mamografia em uma instituição de referência em imagiologia mamária, Radiologia Brasileira, Vol. 47 nº 2 – março/abril de 2014, páginas 74 a 78, Disponível em:
http://www.rb.org.br/detalhe_artigo.asp?id=2505&idioma=Portugues. Acesso em: 29/09/2020.
- 16 Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, et al. Breast Cancer Screening Using Tomosynthesis in Combination With Digital Mammography. JAMA.

- 2014;311(24):2499–2507. doi:10.1001/jama.2014.6095 Disponível em:
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1883018> Acesso em:29/09/2020.
- 17 Ministério da Saúde. Disponível em:<https://www.inca.gov.br/controlado-cancer-de-mama/acoes-de-controlado-deteccao-precoce> Acesso em:30/11/2020.
- 18 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Rastreamento / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 95 p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Cadernos de Atenção Primária, n. 29) ISBN 978-85-334-1729-8 1. Atenção primária à saúde. 2. Educação em saúde. 3. Atenção primária. I. Título. II. Série. CDU 616-083.98
- 19 Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR 2) Disponível em:
<https://amstar.ca/>. Acesso em: 29/09/2020.
- 20 Melnikow, Joy et al. “Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force.” *Annals of internal medicine* vol. 164,4 (2016): 268-78. Disponível em: DOI: <https://doi.org/10.7326/M15-1789>. Acesso em: 29/09/2020.
- 21 Hodgson R et al. Systematic review of 3D mammography for breast cancer screening *The Breast*. volume 27,01 junho 2016, P52-61. Disponível em: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2016.01.002>. Acesso em: 29/09/2020.
- 22 Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil Disponível em:
http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Diretrizes_DeteccaoPrecoce_CM.pdf
Acesso em: 29/09/2020.
- 23 *National Institute for Health and Care Excellence* (Inglaterra) Disponível em:
<https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-interventional-procedures-guidance/ip-list>. Acesso em: 29/09/2020.
- 24 *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (Canadá) Disponível em:
<https://www.cadth.ca/digital-breast-tomosynthesis-screening-and-diagnosis-breast-cancer-review-diagnostic-accuracy-cost-0>. Acesso em: 29/09/2020.

8. ANEXO 1

Avaliação da qualidade dos estudos pelo AMSTAR 2.

Melnikow J et al 2016 is a High quality review

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</p>		
<p>For Yes:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Population</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Intervention</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Comparator group</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Outcome</p>	<p>Optional (recommended)</p> <p><input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p>2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</p>		
<p>For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> review question(s)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> a search strategy</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> a risk of bias assessment</p>	<p>For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:</p> <p><input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i></p> <p><input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity</p> <p><input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p>3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</p>		
<p>For Yes, the review should satisfy ONE of the following:</p> <p><input type="checkbox"/> <i>Explanation for</i> including only RCTs</p> <p><input type="checkbox"/> OR <i>Explanation for</i> including only NRSI</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> OR <i>Explanation for</i> including both RCTs and NRSI</p>		
<p>4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</p>		
<p>For Partial Yes (all the following):</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language)</p>	<p>For Yes, should also have (all the following):</p> <p><input type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies</p> <p><input type="checkbox"/> searched trial/study registries</p> <p><input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field</p> <p><input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature</p> <p><input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p>5. Did the review authors perform study selection in duplicate?</p>		
<p>For Yes, either ONE of the following:</p> <p><input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.</p>		

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?</p> <p>For Yes, either ONE of the following:</p> <p><input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies <input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer. <input type="checkbox"/> No</p>		
<p>7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</p> <p>For Partial Yes: <input checked="" type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review</p> <p>For Yes, must also have:</p> <p><input type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study <input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No</p>		
<p>8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</p> <p>For Partial Yes (ALL the following):</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described populations</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described interventions</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described comparators</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described outcomes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described research designs</p> <p>For Yes, should also have ALL the following:</p> <p><input type="checkbox"/> described population in detail <input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant) <input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes</p> <p><input type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant) <input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> described study's setting</p> <p><input type="checkbox"/> timeframe for follow-up</p>		
<p>9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</p> <p>RCTs</p> <p>For Partial Yes, must have assessed RoB from</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)</p> <p>For Yes, must also have assessed RoB from:</p> <p><input type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i></p> <p><input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</p> <p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Includes only NRSI</p>		
<p>NRSI</p> <p>For Partial Yes, must have assessed RoB:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> from selection bias</p> <p>For Yes, must also have assessed RoB:</p> <p><input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i></p> <p><input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</p> <p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Includes only RCTs</p>		
<p>10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?</p> <p>For Yes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies <input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>		

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</p>	
<p>RCTs For Yes:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>	
<p>For NRSI For Yes:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted <input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review</p>	
<p>12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect. <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>	
<p>13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results <input type="checkbox"/> No</p>	
<p>14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review <input type="checkbox"/> No</p>	
<p>15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias <input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>	

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR | <input checked="" type="checkbox"/> Yes |
| <input checked="" type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest | <input type="checkbox"/> No |

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

Hodgson R et al 2016 is a High quality review

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?		
For Yes:	Optional (recommended)	
<input checked="" type="checkbox"/> Population	<input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up	<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input checked="" type="checkbox"/> Intervention		<input type="checkbox"/> No
<input checked="" type="checkbox"/> Comparator group		
<input checked="" type="checkbox"/> Outcome		
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?		
For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:	For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:	
<input checked="" type="checkbox"/> review question(s)	<input checked="" type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input checked="" type="checkbox"/> a search strategy	<input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity	<input type="checkbox"/> Partial Yes
<input checked="" type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria	<input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol	<input type="checkbox"/> No
<input checked="" type="checkbox"/> a risk of bias assessment		
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?		
For Yes, the review should satisfy ONE of the following:		
<input type="checkbox"/> <i>Explanation for including only RCTs</i>		<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> <i>OR Explanation for including only NRSI</i>		<input type="checkbox"/> No
<input checked="" type="checkbox"/> <i>OR Explanation for including both RCTs and NRSI</i>		
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?		
For Partial Yes (all the following):	For Yes, should also have (all the following):	
<input checked="" type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question)	<input type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies	<input type="checkbox"/> Yes
<input checked="" type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy	<input type="checkbox"/> searched trial/study registries	<input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes
<input checked="" type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language)	<input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field	<input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature	
	<input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review	
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following:		
<input checked="" type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include		<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.		<input type="checkbox"/> No

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?</p> <p>For Yes, either ONE of the following:</p> <p><input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.</p>		
<p>7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</p> <p>For Partial Yes: For Yes, must also have:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review <input checked="" type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No</p>		
<p>8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</p> <p>For Partial Yes (ALL the following): For Yes, should also have ALL the following:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described populations <input checked="" type="checkbox"/> described population in detail <input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described interventions <input type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant) <input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described comparators <input checked="" type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described outcomes <input type="checkbox"/> described study's setting</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described research designs <input type="checkbox"/> timeframe for follow-up</p>		
<p>9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</p> <p>RCTs</p> <p>For Partial Yes, must have assessed RoB from For Yes, must also have assessed RoB from:</p> <p><input type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i> <input type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i> <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only NRSI</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality) <input checked="" type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</p>		
<p>NRSI</p> <p>For Partial Yes, must have assessed RoB: For Yes, must also have assessed RoB:</p> <p><input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i> <input checked="" type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i> <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only RCTs</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> from selection bias <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</p>		
<p>10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?</p> <p>For Yes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p>		

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</p>	
<p>RCTs For Yes:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>	
<p>For NRSI For Yes:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted <input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review</p>	
<p>12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect. <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>	
<p>13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results <input type="checkbox"/> No</p>	
<p>14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review <input type="checkbox"/> No</p>	
<p>15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias <input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>	

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR | <input checked="" type="checkbox"/> Yes |
| <input checked="" type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest | <input type="checkbox"/> No |

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.