

MESTRADO INTEGRADO
MEDICINA

**Impacto da pandemia COVID-19 no
diagnóstico e tratamento do cancro da
mama: a experiência de um hospital
terciário português**

Ana Carolina Matos e Mota Pinto

M

2022



Impacto da pandemia COVID-19 no diagnóstico e tratamento do cancro da mama: a experiência de um hospital terciário português

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Estudante: Ana Carolina Matos e Mota Pinto

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

a.carolina.m.m.p@gmail.com

Orientador: Professor Doutor António Manuel Ferreira Araújo

Diretor do Serviço de Oncologia Médica do Centro Hospitalar Universitário do Porto

Professor Catedrático Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

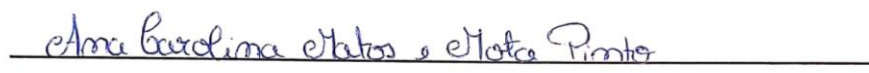
antonio.araujo@chporto.min-saude.pt

Maio de 2022

Impacto da pandemia COVID-19 no diagnóstico e tratamento do cancro da mama: a experiência de um hospital terciário português

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Estudante:



(Ana Carolina Matos e Mota Pinto)

Orientador:



(Prof. Dr. António Manuel Ferreira Araújo)

Maio de 2022

À professora Dr^a Noémia Afonso

Agradecimentos

A elaboração deste trabalho apenas foi possível com o apoio de várias pessoas, às quais deixo uma palavra sincera de agradecimento.

Ao meu orientador, Professor Doutor António Araújo, desde logo, por ter orientado esta dissertação após o inesperado, por ter respondido pacientemente e em tempo certo às minhas dúvidas, bem como por ter guiado de forma pragmática este trabalho.

A quem me orientou no início deste, Dr^a. Noémia Afonso, apesar de já não estar entre nós, não só pelo apoio e incentivo que me deu nesta dissertação, mas, também, pela excelente professora que foi e pelo exemplo que inspira enquanto médica.

A todos os profissionais do DEPG, do Serviço de Oncologia e da Biblioteca do CHUPorto que me ajudaram.

Ao Doutor Fábio Teixeira, do i3S, que me deu as primeiras direções no que toca à vertente estatística deste trabalho e que sempre se mostrou disponível para me auxiliar.

À minha família. Estou grata aos meus pais por me terem deixado o melhor legado possível. Agradeço, em particular, aos meus primos Felipe e Raquel pelos papéis que tiveram nesta dissertação.

Aos amigos que partilharam comigo esta experiência e tudo o que ela trouxe.

Por fim, ao Telmo e à sua família pela ajuda incondicional.

Resumo

Introdução: A pandemia *Coronavirus disease 2019* teve um forte impacto na área da oncologia, incluindo na abordagem dos doentes com cancro da mama.

Objetivos: O objetivo fundamental desta investigação foi analisar o efeito da pandemia *Coronavirus disease 2019* no diagnóstico e tratamento das doentes com cancro da mama, ao nível de um hospital terciário situado no Norte de Portugal.

Métodos: Realizou-se um estudo retrospectivo que comparou as características pessoais e clinico-patológicas das doentes com diagnóstico de novo de cancro da mama, seguidas no Centro Hospitalar Universitário do Porto, em períodos idênticos, antes e após o início da pandemia. Dois dos principais resultados a avaliar foram os tempos até ao diagnóstico e tratamento.

Resultados: Foram incluídos 247 doentes na amostra. Entre 2 de março de 2020 e 2 fevereiro de 2021 houve uma redução de 54,7% no diagnóstico de cancro da mama (de 170 para 77), face ao período homólogo entre 2019 e 2020. O número de casos referenciados através de rastreio populacional diminuiu em 22,4% (de 69 para 14), verificando-se um pior estado funcional ao diagnóstico ($p < 0,001$) e um aumento de 15,5% dos doentes sintomáticas ($p = 0,023$). Não se constataram diferenças estatisticamente significativas no número de tumores *in situ*, nem no grau histológico e estadio ao diagnóstico. O primeiro tratamento instituído foi semelhante entre períodos. Na prática cirúrgica realizaram-se menos mastectomias com reconstrução ($p = 0,026$). Não houve diferenças significativas nos tempos até ao diagnóstico (média de 20,7 e de 23,02 dias) e até ao tratamento (média de 57,8 e de 57,9 dias).

Conclusões: Verifica-se que o número de doentes diagnosticadas foi substancialmente inferior, sendo estas tendencialmente mais sintomáticas e com pior estado geral. No entanto, houve uma manutenção dos tempos até ao diagnóstico e tratamento do cancro da mama, durante a pandemia, possivelmente devido à implementação de recomendações baseadas na evidência. É importante atentar para o previsível afluxo de doentes, que ficaram por diagnosticar, e para a morbimortalidade futuros por influência da pandemia.

Palavras-chave: cancro da mama, cirurgia, COVID-19, diagnóstico, tratamento, pandemia

Abstract

Introduction: The Coronavirus disease 2019 pandemic posed a significant burden on the oncology field, including on the management of breast cancer patients.

Objectives: The main goal of this study was to analyse the impact of the Coronavirus disease 2019 pandemic on the diagnosis and treatment of breast cancer patients, at the level of a tertiary care hospital in the northern region of Portugal.

Methods: It was conducted a retrospective study that compared the clinicopathological and personal characteristics of patients newly diagnosed with breast cancer, followed at *Centro Hospitalar Universitário do Porto*, during the same period, before and after the onset of the pandemic. Two of the main outcomes of the study were time to diagnosis and time to treatment.

Results: 247 patients were included in the sample. Between 2 March 2020 and 2 February 2021 there was a 54,7% drop in breast cancer diagnoses (from 170 to 77), compared to the same period between 2019 and 2020. During the pandemic, the number of referrals from the population screening decreased by 22,4% (from 69 to 14), patients had a worse functional performance ($p < 0,001$) and there was a 15,5% higher proportion of symptomatic patients ($p = 0,023$). No significant differences were found regarding the number of *in situ* diagnoses, breast cancer grade or staging. The type of initial therapy was similar between the two time intervals. Surgical practice changed, with less patients performing mastectomy with reconstruction ($p = 0,026$). There were no significant differences in time to diagnosis (mean 20,7 days versus 23,02 days) and time to treatment (mean 57,8 days versus 57,9 days).

Conclusions: There was a substantial reduction in the proportion of breast cancer diagnoses, these patients were more likely to be symptomatic and tended to have a worse functional performance. However, the time to breast cancer diagnosis and time to its treatment were maintained, during the pandemic, which may be due to the adoption of evidence-based consensus guidelines. Ongoing monitoring is important given that we may experience a backflow of breast cancer patients that were not timely diagnosed and a matching increase in morbidity and mortality, attributable to the pandemic.

Keywords: breast cancer, surgery, COVID-19, diagnosis, therapy, pandemic

Lista de abreviações

ACCI	<i>Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index</i>
CHUPorto	Centro Hospitalar Universitário do Porto
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
DP	Desvio Padrão
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
HER2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
IIQ	Intervalo Interquartil
CLIS	Carcinoma Lobular <i>In Situ</i>
LPCC	Liga Portuguesa Contra o Cancro
RE	Recetor de Estrogénio
RP	Recetor de Progesterona
SARS-CoV2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SU	Serviço de Urgência
TN	Triplo Negativo

Índice

Agradecimentos	i
Resumo.....	ii
<i>Abstract</i>	iii
Lista de abreviações	iv
Lista de tabelas.....	vi
Lista de figuras.....	vii
1. Introdução	1
1.1 Enquadramento do tema	1
1.2 Objetivos	2
2. Material e métodos	4
2.1 Desenho do estudo e população.....	4
2.2 Colheita de dados e definição das variáveis.....	4
2.3 Análise estatística.....	5
2.4 Considerações éticas	5
3. Resultados	6
3.1 Caracterização da população	6
3.2 Intervalos de tempo clinicamente importantes.....	7
4. Discussão	9
5. Conclusão	13
Apêndice.....	14
Formulário de Registo de Dados	15
Bibliografia.....	36

Lista de tabelas

Tabela I. Caraterísticas pessoais dos doentes diagnosticados com cancro da mama nos períodos Pré-COVID-19 e Pós-COVID-19.	27
Tabela II. Caraterísticas clínicopatológicas dos doentes diagnosticados com cancro da mama nos períodos Pré-COVID-19 e Pós-COVID-19.....	29
Tabela III. Tipo de primeiro tratamento realizado por doentes diagnosticados com cancro da mama nos períodos Pré-COVID-19 e Pós-COVID-19.	32
Tabela IV. Cirurgias realizadas por doentes diagnosticados com cancro da mama nos períodos Pré-COVID-19 e Pós-COVID-19.	33
Tabela V. Tempo até ao diagnóstico de cancro da mama de acordo com os períodos Pré e Pós-COVID-19.....	34
Tabela VI. Tempo até ao tratamento de cancro da mama de acordo com os períodos Pré e Pós-COVID-19.....	34
Tabela VII. Tempo total de acordo com os períodos Pré e Pós-COVID-19.	35

Lista de figuras

Figura 1. Diagrama de seleção de casos para análise.	25
Figura 2. Definição dos intervalos de tempo clinicamente importantes.	26
Figura 3. Número de doentes diagnosticados com cancro da mama nos períodos Pré-COVID-19 e Pós-COVID-19.	26

1. Introdução

1.1 Enquadramento do tema

Os primeiros casos da *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) surgiram em dezembro de 2019, na cidade chinesa de Wuhan e em janeiro de 2020 foi isolado o seu agente etiológico, *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV2).^[1,2] Rapidamente, o vírus disseminou-se pelo mundo e a 11 de março de 2020 a Organização Mundial de Saúde declarou a COVID-19 uma pandemia.^[3] Os primeiros casos de infeção confirmada, em Portugal, datam de 2 de março de 2020, sendo que no dia 18 teve início o confinamento nacional, com a declaração de Estado de Emergência.^[4,5]

A COVID-19 é uma infeção com um espectro amplo de manifestações, que pode ter diferentes níveis de gravidade e envolver múltiplos órgãos, sendo os sintomas sistémicos os mais comumente reportados.^[6] O vírus transmite-se, sobre tudo, através de gotículas respiratórias, produzidas pelo indivíduo infetado e, em parte, pelo contacto físico direto.^[6,7] A nível global, pelo final do ano de 2021, mais de 280 milhões de pessoas foram infetadas por SARS-CoV2 e mais de 5,4 milhões faleceram como consequência da infeção.^[8] A nível nacional, a COVID-19 afetou mais de 1,4 milhões de portugueses e causou cerca de 19 mil mortes.^[9]

A pandemia COVID-19 afetou marcadamente os serviços de saúde, incluindo os cuidados dos doentes oncológicos.^[10-12] Além da dificuldade no acesso e na prestação destes serviços a doentes não COVID-19, assistiu-se a uma diminuição da sua procura, possivelmente devido às medidas de prevenção da transmissão da SARS-CoV2 e ao medo da população face ao risco de contágio.^[13-15] Os doentes com cancro parecem ter um risco acrescido para desenvolver COVID-19 e de esta estar associada a maior gravidade e número de mortes, podendo a taxa de mortalidade global ultrapassar os 22%, em contraste com os 5,9% nos doentes sem neoplasia.^[12,16-18] Atrasos no diagnóstico e no tratamento do cancro estão associados a desfechos mais desfavoráveis, realçando o papel da deteção e abordagem precoces.^[19-21] Assim, durante a pandemia, o enfoque esteve na utilização racional dos recursos disponíveis, mais limitados, e na redução do risco de transmissão do SARS-CoV2, adaptando as recomendações existentes à realidade da pandemia, de modo a mitigar o possível impacto negativo das medidas no prognóstico dos doentes com cancro.^[10,12,22]

Estima-se que no ano de 2020 tenham sido diagnosticados mais de 2 milhões de casos de cancro da mama em todo o mundo, fazendo deste tipo de tumor o que tem maior incidência a nível mundial (11,7%). No sexo feminino, além de ter sido o mais comumente diagnosticado (24,5%), foi o que causou o maior número de mortes (15,5%), constituindo a quinta causa de morte por cancro no mundo (6,9%).^[23] No ano de 2018, dados referentes a Portugal continental revelam que o cancro

da mama foi a neoplasia mais vezes diagnosticada, contabilizando um total de 7437 casos. A taxa de incidência padronizada para a população mundial foi de 40,98/100 000 para ambos os sexos, sendo 76,13/100 000 para o sexo feminino e 0,64/100 000 para o masculino. O cancro da mama ocupou o quinto lugar, como causa de morte oncológica, com 1744 mortes e uma taxa de mortalidade padronizada de 6,72/100 000.^[24]

Estudos têm demonstrado que a abordagem do cancro da mama sofreu alterações como consequência da pandemia, incluindo o diferimento de cirurgias eletivas e predileção por terapêuticas não cirúrgicas (por exemplo, terapêutica hormonal neoadjuvante), sempre que possível, evicção da reconstrução mamária imediata e omissão de radioterapia ou recurso a esquemas de hipofracionamento.^[25,26] Na generalidade, verificou-se uma redução do número de doentes diagnosticados e tratados por cancro da mama, refletindo em grande parte a suspensão de programas de rastreio.^[25,27-29] Foi possível constatar uma diminuição no número de tumores não invasivos e um aumento do estadió dos tumores ao diagnóstico.^[26,30] Contra o que poderia ser esperado, alguns estudos revelaram não haver atrasos na instituição do primeiro tratamento do cancro da mama.^[26,27] Por outro lado, houve doentes que reportaram atrasos no seu tratamento.^[31]

Durante a pandemia, o Núcleo Regional do Norte da Liga Portuguesa Contra o Cancro (LPCC), entidade que executa do rastreio do cancro da mama no Norte de Portugal, optou por encerrar as Unidades de Rastreio do Cancro da Mama e diminuir o número de consultas de aferição, com foco nos casos de maior premência.^[32] Com efeito, devido à pandemia e, também, a motivos administrativos, o programa de rastreio esteve inativo durante 9 meses.^[33] A nível nacional, constatou-se uma redução em 18% do número de mamografias de rastreio durante os anos de 2020 e 2021, em comparação com o ano de 2019.^[34]

No Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUPorto), um hospital terciário situado no Norte de Portugal, a atividade no Serviço de Oncologia do CHUPorto manteve-se, ainda que tenha havido constrangimento de outros serviços. No que diz respeito à abordagem da patologia mamária, foi desenvolvido um Procedimento Geral, com base nas diretrizes orientadoras prévias da instituição (Apêndice II).

1.2 Objetivos

A informação previamente exposta evidencia a importância de estudar de que modo e em que medida a pandemia afetou a oncologia e, em especial, os doentes com cancro da mama. Posto isto, este projeto tem como objetivo fundamental avaliar o impacto que a pandemia COVID-19 e a adaptação da abordagem da patologia mamária tiveram nas doentes com cancro da mama seguidas no Serviço de Oncologia do CHUPorto.

O efeito indireto sobre as doentes com cancro da mama, devido a eventuais aumentos nos tempos até ao diagnóstico e tratamento é, também, um problema relevante. Contudo, o impacto na sobrevida e sobrevivência deste grupo de doentes apenas será evidente no decurso dos próximos anos, estando, por esse motivo, fora do alcance desta investigação.

Especificamente, pretende-se dar resposta às seguintes questões, referentes ao período da pandemia COVID-19:

- Qual foi a forma de apresentação (por exemplo, referenciação por rastreio positivo ou cuidados de saúde primários)?
- Quantos novos diagnósticos de cancro da mama foram feitos?
- Houve uma redução do número de novos diagnósticos de cancro da mama, face ao período pré-COVID-19?
- Quanto tempo passou até ser feito o diagnóstico de cancro da mama?
- Qual foi o intervalo de tempo até ser efetuado o primeiro tratamento?
- Qual foi a modalidade do primeiro tratamento efetuado?
- Houve um atraso no diagnóstico e no tratamento do cancro da mama face ao período pré-pandemia?
- Em que estadio foi feito o diagnóstico de neoplasia?

2. Material e métodos

2.1 Desenho do estudo e população

O estudo consiste numa análise retrospectiva das doentes seguidas no CHUPorto por cancro da mama (código C50 na *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, 10ª revisão), diagnosticado entre março de 2019 e março de 2020 (período pré-pandemia) e março de 2020 e março de 2021 (período de pandemia).^[35] Este período foi selecionado de modo a obter o universo mais abrangente possível que permitisse comparar intervalos de tempo idênticos antes e após o início da pandemia. Apenas foram considerados os casos em que foi feito o diagnóstico de neoplasia primária da mama de novo, do tipo sólido. Doentes que optaram por não ser tratadas no CHUPorto foram excluídas (figura 1).

2.2 Colheita de dados e definição das variáveis

Foram extraídos dados sociodemográficos e clínicos a partir dos registos médicos eletrónicos, com recurso ao Formulário de Registo de Dados (Apêndice I). A informação foi recolhida e revista por um elemento, havendo casos particulares em que este processo foi retificado por um profissional.

Foram registados os seguintes dados: sexo, data de nascimento, distrito de origem, estado menopáusico, capacidade funcional, comorbilidades, idade ao diagnóstico, presença de sintomas e data do seu início, data de apresentação pela sintomatologia, tipo de referenciação, datas das primeiras consultas no CHUPorto, data da biópsia, características patológicas do tumor, como o estadio TNM e tipo histológico, bem como dados do tratamento, incluindo data e tipo de primeiro tratamento. O grau histológico, estadio e estado dos recetores foram apenas avaliados nos casos de neoplasia invasiva. Utilizou-se o *Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index* (ACCI) para fazer o registo das comorbilidades dos doentes e a categorização em quatro grupos, em função da sua gravidade: pontuação de 0; pontuação de 1; pontuação de 2; e pontuação ≥ 3 .^[36] A escala *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG performance status) foi usada para a avaliação da capacidade funcional.^[37] O estadiamento clínico e patológico está de acordo com a classificação TNM da *American Joint Committee on Cancer's*, 8ª edição.^[38]

Neste estudo, o período pré-COVID-19 corresponde ao intervalo de tempo entre 2 de março de 2019 e 2 de fevereiro de 2020 inclusive, enquanto o período pós-COVID-19 vai de 2 de março de 2020 a 2 de fevereiro de 2022. Com base na afluência de doentes ao Serviço de Urgência (SU) e no número de doentes internados no CHUPorto, é possível definir vagas da pandemia COVID-19, sendo que o período estudado abrange as duas primeiras vagas.

Tendo em consideração a data em que a doente se apresentou pela primeira vez no CHUPorto (consulta de oncologia médica, consulta de cirurgia, consulta de grupo ou SU), a data do diagnóstico e a data da realização do primeiro tratamento, foram calculados três intervalos de tempo clinicamente importantes, medidos em dias, conforme representado na figura 2. A data do diagnóstico foi definida como a data do diagnóstico histológico. O tempo até ao diagnóstico foi definido como o tempo desde a data da apresentação no CHUPorto e à data do diagnóstico histológico. O tempo até ao primeiro tratamento foi definido como o tempo desde o diagnóstico até à realização da primeira intervenção terapêutica. Por fim, definiu-se o tempo total como sendo o intervalo de tempo desde a data da apresentação no CHUPorto até à realização do primeiro tratamento.

2.3 Análise estatística

Realizou-se a análise descritiva das características sociodemográficas e clínicas dos grupos de doentes pertencentes aos períodos pré-COVID-19 e pós-COVID-19. As variáveis categóricas foram apresentadas sob a forma de frequência absoluta (n) e frequência relativa (%), enquanto as variáveis numéricas foram apresentadas através da média e do desvio padrão (DP). No entanto, devido à presença de uma distribuição assimétrica apresentam-se, adicionalmente, a mediana e o intervalo interquartil (IIQ). Para comparar os dois grupos, no que diz respeito às variáveis categóricas nominais, recorreu-se ao teste de Qui-Quadrado e ao teste exato de Fisher, quando a dimensão das amostras era inadequada para realizar o teste de Qui-Quadrado. Quando efetuados múltiplos testes, foi aplicada a correção de Bonferroni. Na avaliação das diferenças entre grupos, o teste de Mann-Whitney U foi aplicado quer às variáveis categóricas ordinais, quer às variáveis quantitativas discretas, uma vez que se verificou a presença de *outliers* na amostra. Fez-se, ainda, a correlação das variáveis ordinais idade, ECOG e estadiamento com o tempo total, através do teste não paramétrico correlação de Spearman. A análise estatística foi levada a cabo através do *software* informático *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 28.0.1. Foi considerado estatisticamente significativo um $p < 0,05$.

2.4 Considerações éticas

Por se tratar de uma análise retrospectiva, cujos dados são anonimizados, obteve-se dispensa de consentimento informado. O estudo teve aprovação pela Comissão de Ética do CHUPorto/ Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS) [2021.365 (286-DEFI/313-CE)].

3. Resultados

3.1 Caracterização da população

Num universo de 314 doentes, foram incluídas no estudo 247, sendo esta a nossa amostra. Destas, 68,8% (n = 170) foram diagnosticadas com cancro da mama de novo durante o período pré-COVID-19 e 31,2% (n = 77) durante o período pós-COVID-19, havendo uma redução relativa de 54,7% ($p < 0,001$) no número de diagnósticos feitos, após o início da pandemia. Esta diminuição foi mais acentuada durante a primeira vaga da pandemia (67,3%), quando comparada com a redução observada na segunda vaga (33,9%) (figura 3).

As características pessoais das doentes encontram-se descritas, de acordo com o período pré e pós-pandémico, na tabela I. Os grupos foram maioritariamente semelhantes, no que diz respeito a estas características. Todos os doentes que fizeram parte do estudo eram do sexo feminino. A maioria tinha uma idade compreendida entre os 50 e os 70 anos (65,3% pré-pandemia e 36,4% pós-pandemia, $p = 0,749$), sendo a idade média da população 60 anos (DP 13,5, mediana 60, IIQ 50-70). Tratavam-se, sobre tudo, de mulheres pós-menopáusicas [respetivamente, 76,8% e 67,5%, $\chi^2(1) = 2,343$, $p = 0,126$]. As doentes residiam, predominantemente, no distrito do Porto (88,2% e 85,7%, $p = 0,780$). Quanto à avaliação das comorbilidades, não houve diferenças entre grupos ($U = 6148$, $z = -0,792$, $p = 0,429$), com um maior número de doentes a ter pelo menos uma pontuação de três (29,4% e 37,7%) ao calcular o ACCI. Não obstante, verificaram-se diferenças significativas a nível da capacidade funcional ($U = 7878$, $z = 3,658$, $p < 0,001$), com as doentes do período pós-COVID-19 a apresentarem um maior grau de dependência.

A tabela II resume as características clinicopatológicas dos grupos, por período. Não se verificaram diferenças significativas na proporção de casos com neoplasia invasiva ($p = 0,409$). A maioria das doentes apresentava tumor invasivo, correspondendo a 80% dos casos (n = 136) no período pré-COVID-19 e 84,4% dos casos (n = 65) após o início da pandemia. Os diferentes tipos histológicos foram diagnosticados numa proporção semelhante ($p = 0,089$) nos dois períodos, com o carcinoma ductal invasivo sem outra especificação a ser o mais frequente (55,3% e 61,0%).

Considerando apenas os casos com diagnóstico de neoplasia invasiva (n = 201), o grau de diferenciação apresentava uma distribuição semelhante, entre grupos, com mais tumores a serem moderadamente diferenciados (40,6% e 44,6%, $U = 4437,5$, $z = 0,326$, $p = 0,745$). Durante a pandemia, houve uma maior proporção de tumores com diagnóstico em estadio mais avançado, registando-se uma redução de 8,8% no diagnóstico de neoplasias em estadio I. Contudo, esta diferença não foi estatisticamente significativa ($U = 4815$, $z = 1,089$, $p = 0,276$). Não houve diferenças significativas entre grupos, no que diz respeito aos biomarcadores. Quanto à expressão de recetores hormonais,

a maioria das doentes apresentava positividade para RE [84,6% em ambos os períodos, $\chi^2(1) < 0,0005$, $p = 0,992$], mas, com a pandemia, houve uma redução de 9,2% dos tumores com RP [$\chi^2(1) = 1,525$, $p = 0,217$]. Constatou-se, um aumento de 8,0% na proporção de tumores com um nível de expressão de Ki67 elevado [$\chi^2(1) = 1,190$, $p = 0,275$] e de 5,9% na proporção de tumores positivos para HER2 [$\chi^2(1) = 0,990$, $p = 0,275$]. Nos períodos pré e pós-COVID-19 o fenótipo triplo negativo (TN) esteve presente, respetivamente, em 8,1% e 6,2% das doentes, não sendo esta diferença significativa ($p = 0,778$). Com a pandemia observou-se um aumento de 15,5% no número de doentes sintomáticas à data do diagnóstico [$\chi^2(1) = 5,145$, $p = 0,023$]. Adicionalmente houve uma redução de 22,4% dos casos detetados em contexto de rastreio populacional [$\chi^2(1) = 11,925$, $p < 0,001$].

Em relação ao primeiro tipo de tratamento realizado, este também foi semelhante, comparando os dois períodos (tabela III) ($p = 0,800$). A cirurgia foi o tipo de terapêutica mais frequentemente realizado, tanto antes (68,0%), como durante a pandemia (69,7%). Houve uma redução pequena do número de doentes a fazer quimioterapia primária, após a COVID-19 (-4,3%) e um aumento ligeiro das doentes a iniciar hormonoterapia primária (1,2%). Duas das doentes diagnosticadas com tumor do tipo histológico CLIS não realizaram qualquer tipo de tratamento.

Tendo apenas em consideração as que realizaram cirurgia como primeiro tratamento ($n = 168$), as proporções com que os dois tipos de cirurgia foram realizados revelaram ser semelhantes em ambos os períodos ($p = 0,411$). A cirurgia conservadora foi o tipo mais vezes efetuado (68,7% e 62,3%), registando-se, somente, uma redução de 6,4% com a pandemia. No que diz respeito às que realizaram mastectomia ($n = 56$), antes da COVID-19, a reconstrução mamária foi efetuada em 61,1% dos casos, enquanto, após a pandemia, apenas foi realizada em 30% dos casos. Isto corresponde a uma diminuição de 31,1%, sendo uma diferença de proporção estatisticamente significativa ($p = 0,026$). O momento da reconstrução não diferiu de forma importante entre os grupos ($p = 0,165$), ainda que tenha havido uma redução de 42,4% na reconstrução imediata durante a pandemia. A tabela IV resume os dados referentes às cirurgias da mama durante os dois períodos.

3.2 Intervalos de tempo clinicamente importantes

Da amostra de 247 doentes estudadas, 38 realizaram a biópsia diagnóstica antes da primeira consulta no CHUPorto. Uma vez que o diagnóstico histológico não foi feito na instituição onde se realizou o estudo, estes casos foram excluídos do cálculo do tempo até ao diagnóstico, do atraso no tratamento e do atraso total. Entre as restantes doentes, 5 apenas tiveram o diagnóstico definitivo após a análise da peça cirúrgica. Dado que, nestes casos, o tempo até ao tratamento seria nulo e o tempo total coincidiria com o tempo até ao diagnóstico, apenas se efetuou o cálculo deste último.

Adicionalmente, 6 doentes não foram alvo de tratamento ativo, impossibilitando também, a determinação do tempo até ao tratamento e do tempo total. A figura 1 ilustra os critérios de exclusão e o número de doentes incluídos nesta vertente do estudo.

Ao avaliar as diferenças entre os grupos, verificou-se que todos os tempos calculados tinham uma distribuição semelhante, nos dois períodos, e que esta era assimétrica, devido à presença de *outliers*. Na tabela V encontram-se as médias e as medianas do intervalo de tempo desde a primeira consulta no CHU Porto até ao diagnóstico. Durante o período pré-COVID-19, a média do tempo até ao diagnóstico foi 20,7 dias (DP 35,4, mediana 11, IIQ 6-20), enquanto no período pós-COVID-19 esta foi 23,02 dias (DP 35,7, mediana 12, IIQ 7-21). Relativamente ao tempo desde o diagnóstico até ao tratamento, as médias foram, respetivamente, 57,8 (DP 25,4, mediana 54, IIQ 41-70) e 57,9 (DP 34,9, mediana 48, IIQ 36-69) dias (tabela VI). Por último, a média do tempo desde a primeira consulta até ao tratamento antes da pandemia foi 74,6 dias (DP 37,2, mediana 67, IIQ 52-91) e durante a pandemia foi 81,2 dias (DP 52,1, mediana 69, IIQ 47-100) (tabela VII). Constatou-se que o período em que o diagnóstico foi feito não afetou de modo estatisticamente significativo o tempo até ao diagnóstico ($U = 4944$, $z = 408,137$, $p = 0,638$), do tempo até ao tratamento ($U = 3975$, $z = -0,998$, $p = 0,318$) e do tempo total ($U = 4413,5$, $z = 0,154$, $p = 0,878$).

Não houve correlação estatisticamente significativa entre o tempo total e as variáveis prognósticas idade [$r_s(159) = -0,012$, $p = 0,880$], ECOG [$r_s(159) = -0,044$, $p = 0,582$] e estadió ao diagnóstico [$r_s(159) = -0,105$, $p = 0,186$].

4. Discussão

A pandemia COVID-19 levantou um desafio ímpar para o sistema de saúde, exigindo a realocação dos recursos médicos e alteração das práticas, com o objetivo de minimizar o risco de exposição ao vírus, sem comprometer a prestação de cuidados de saúde, em especial no caso dos doentes oncológicos. Coloca-se o problema de que esta perturbação da atividade hospitalar normal possa ter como efeito um atraso no diagnóstico e no tratamento das doentes com cancro da mama. Para conseguir avaliar o impacto da pandemia e as adaptações feitas na abordagem da patologia mamária, este estudo comparou dois grupos de doentes, acompanhadas no CHUPorto, com diagnóstico de cancro da mama feito em períodos idênticos, respetivamente, antes e após o início da pandemia. A análise dos dados revelou que houve uma redução substancial no número de diagnósticos feitos, com menos doentes a serem referenciadas através do rastreio populacional. Ao diagnóstico, estas doentes eram mais vezes sintomáticas e apresentavam um ECOG mais elevado, contudo, não houve diferenças no número de tumores invasivos, nem do estadió à data do diagnóstico. O primeiro tratamento realizado não diferiu significativamente, entre períodos, sendo a cirurgia a modalidade terapêutica mais comum. Todavia, houve menos doentes a fazer reconstrução, após serem sujeitas a mastectomia. Durante o período pandémico, os tempos até ao diagnóstico e tratamento do cancro da mama não aumentaram.

Apesar da derivação de recursos e das limitações colocadas pela pandemia, o CHUPorto foi capaz de diagnosticar e tratar atempadamente as doentes com cancro da mama, conforme se pode constatar pela comparação dos tempos até ao diagnóstico e tratamento antes e após o início da pandemia. O facto de não se ter encontrado uma diferença poderá ser resultado das medidas implementadas na instituição de modo a mitigar o impacto na prestação de cuidados aos doentes oncológicos. Por exemplo, com vista a aumentar a disponibilidade de exames de diagnóstico e de estadiamento, minimizando assim atrasos, foi dada prioridade aos doentes oncológicos. De igual modo, deu-se primazia aos tempos cirúrgicos deste grupo de doentes. Relativamente às consultas de oncologia médica, estas mantiveram-se, fosse presencialmente, fosse à distância, sendo que durante o primeiro trimestre da pandemia foi implementada a teleconsulta. Também os tratamentos oncológicos se mantiveram, especificamente, a radioterapia e os tratamentos sistémicos. No primeiro caso, houve predileção pela escolha de protocolos mais curtos. No segundo caso, procurou-se selecionar protocolos que envolvessem uma menor frequência de vindas ao hospital e tempos de administração mais curtos, em Hospital de Dia. Sempre que possível, privilegiou-se a via de administração oral. Adicionalmente, a baixa afluência de doentes com cancro da mama e mesmo de outros doentes crónicos, poderá ter agilizado o acompanhamento pelos profissionais da área da oncologia. Efetivamente, percebeu-se que havia maior disponibilidade para a realização de

tratamentos no Hospital de Dia. Por último, acrescenta-se que, com a pandemia, as tomadas de decisão referentes às propostas de tratamento a instituir foram mais criteriosas. A ausência de atrasos no diagnóstico e no tratamento do cancro da mama é um achado importante, pois a literatura mostra que, quando presentes, associam-se a morbilidade e mortalidade acrescidas.^[20,21] A título de exemplo, uma revisão sistemática, que incluiu 209 estudos envolvendo vários tipos de neoplasias, concluiu que um diagnóstico expedito se associa a desfechos mais favoráveis, inclusive no cancro da mama.^[19] Refletindo a importância do tempo de diagnóstico, um estudo de modelação, de base populacional, desenvolvido em Inglaterra, estimou que haverá um aumento de 7,9% a 9,6% das mortes por cancro da mama até 5 anos após o diagnóstico, como resultado do atraso na sua deteção por efeito da pandemia.^[39] Outro estudo de modelação inglês concluiu que pequenos atrasos no tratamento cirúrgico dos doentes oncológicos acarretam um impacto significativo na sobrevida, alertando para necessidade da manutenção dos tempos de diagnóstico e de tratamento, durante a pandemia.^[40]

Em consonância com o que se observou noutras instituições de Portugal e de outros países, o presente estudo evidenciou uma redução de 54,7% nas doentes diagnosticadas com cancro da mama, comparativamente com o período homólogo antes da pandemia. A redução no número de casos foi particularmente acentuada entre o início de março e o final de maio, havendo uma diferença de 67,3% nestes meses. Um estudo realizado no Instituto Português de Oncologia do Porto, um centro de referência, em Portugal, dedicado à oncologia, mostrou uma redução de quase 40% nos doentes diagnosticados com cancro da mama durante os quatro primeiros meses da pandemia.^[41] Nos Estados Unidos da América, um estudo de carácter nacional revelou que, durante o período pandémico, os diagnósticos semanais de cancro da mama diminuíram para menos de metade.^[28] Também em Inglaterra, dados nacionais mostraram uma redução no diagnóstico de cancro da mama, durante o primeiro semestre de 2020, porém, de menor magnitude.^[27] A redução do número de diagnósticos do estudo deverá estar, sobre tudo, relacionada com a suspensão do rastreio do cancro da mama no Norte de Portugal por parte do Núcleo Regional do Norte da LPCC, havendo, possivelmente, um contributo adicional de casos na comunidade por diagnosticar.

Globalmente, a procura dos serviços de saúde diminuiu com o surgimento da COVID-19.^[42,43] Em Portugal, no primeiro ano de pandemia, os cuidados de saúde primários receberam menos 46% doentes face ao habitual, e os serviços de urgência hospitalares tiveram uma redução de 40% na sua procura, tanto direta, como por referência dos cuidados de saúde primários.^[14] Em grande parte, o medo da exposição ao SARS-CoV2 terá levado os doentes a faltar a consultas programadas e a evitar recorrer à urgência hospitalar.^[13] Além disso, a disponibilidade e o acesso aos cuidados de saúde eram algo restritos, dadas as medidas de prevenção e orientação dos recursos em

resposta à pandemia. Com efeito, algumas consultas tiveram de ser canceladas ou proteladas, enquanto outras passaram a ter lugar à distância.^[13,22] Outra das recomendações com vista a prevenir a transmissão do vírus, atenuar a pressão sobre os serviços de saúde e aumentar a disponibilidade de meios para enfrentar a pandemia foi a interrupção de rastreios organizados.^[44] Nos Estados Unidos da América, a diminuição das mamografias de rastreio atingiu 89% no mês de abril.^[45] Em 2020 e 2021, as portuguesas realizam menos 18% de mamografias, comparativamente ao ano 2019.^[34] Em conformidade com estes dados, após o surgimento da COVID-19, menos neoplasias da mama têm sido diagnosticadas na sequência de rastreio, achado este que também se constatou neste estudo, com uma redução superior a 20% deste tipo de referência.^[25,46]

Com a redução da proporção de tumores detetados através de mamografia de rastreio, seria de esperar uma conseqüente diminuição dos tumores *in situ*, um eventual incremento do estadio ao diagnóstico, bem como das doentes sintomáticas, uma vez que doentes com estas características clinicopatológicas são habitualmente diagnosticados por este meio. De facto, esta foi a constatação feita por outros estudos em Portugal e outros países.^[30,41,46,47] Todavia, verificou-se que, com a COVID-19, houve apenas um acréscimo de 4,4% dos tumores invasivos, uma redução de 4,1% das neoplasias de grau 1 e uma diminuição de 8,8% dos tumores em estadio I, alterações estas que não foram estatisticamente significativas. Conforme seria espectável, a proporção de doentes sintomáticas à apresentação foi superior quando comparada com o período pré-pandémico e, inclusive, estas apresentavam um pior estado geral, o que se refletiu num ECOG mais elevado. Ainda assim, há que atentar para a possibilidade de existirem tumores que não foram detetados à data do estudo e que podem apresentar-se posteriormente, em estadio mais avançado, seja por efeito da interrupção prolongada do rastreio, seja por ter havido uma desvalorização da sintomatologia, evicção dos espaços dedicados aos serviços de saúde ou perda de doentes na cadeia de cuidados, por dificuldade no acesso.

Várias organizações desenvolveram consensos acerca da abordagem da patologia mamária adaptada à realidade da pandemia. As recomendações passavam, por exemplo, por iniciar terapia endócrina neoadjuvante, em tumores sensíveis, de menor estadio, protelando a cirurgia sem condicionar um pior desfecho, e dar prioridade às cirurgias em tumores TN ou positivos para HER2, após completarem a quimioterapia neoadjuvante. Outra das recomendações consistia em diferir a cirurgia reconstrutiva, para atenuar a pressão sobre os hospitais e o risco de transmissão nosocomial da COVID-19.^[44,48,49] De facto, um estudo multicêntrico nos Países Baixos reportou uma diminuição dos doentes com cancro da mama sujeitos a cirurgia, sobre tudo em estádios mais baixos. Concomitantemente, houve menos doentes a realizar cirurgia conservadora.^[47] Dois estudos de larga escala, um com lugar em Inglaterra e outro nos Estados Unidos da América, mostraram que houve

um uso crescente da terapêutica endócrina neoadjuvante devido à COVID-19. Constatou-se, também, que alguns doentes realizaram mastectomia quando o desejável seria cirurgia conservadora ou que seriam necessárias novas intervenções, em parte, para reconstrução diferida.^[25,50] Este estudo mostrou, igualmente, uma redução das cirurgias conservadoras, talvez por ter havido diminuição dos tumores que mais beneficiam desta técnica, e, eventualmente, por uma menor acessibilidade à radioterapia. Também se realizaram menos mastectomias com reconstrução, uma diferença estatisticamente significativa, e, quando realizada, esta foi mais vezes diferida, estando estas alterações da prática cirúrgica de acordo com as recomendações.

O estudo desenvolvido apresenta várias limitações. Este possui uma amostra limitada, que engloba um total de 247 doentes, representativa de um único hospital terciário português, o que afeta a capacidade de generalizar os resultados a outras instituições e doentes, possivelmente, com características diferentes dos estudados. Para ultrapassar esta limitação, seria pertinente fazer uma investigação envolvendo múltiplas instituições, de modo a abarcar uma amostra de doentes ampla e diversa. Dentro dos intervalos de tempo clinicamente importantes, apenas foi possível estudar o tempo até ao diagnóstico e o tempo até ao tratamento. Porém, teria sido pertinente comparar os intervalos de tempo até ao estadiamento. Além disso, considerou-se como ponto de partida a data da primeira consulta no hospital, uma vez que a informação referente ao período pré-hospitalar era parca e pouco precisa. Todavia, o percurso do doente oncológico começa com o início dos primeiros sintomas, excetuando os que são detetados via rastreio, pelo que podem existir atrasos que não foram identificados, especificamente, os atrasos referentes ao doente (desde o início dos sintomas até à procura de cuidados de saúde), aos cuidados de saúde primários (desde a apresentação até à referenciação) e à referenciação (desde a referenciação à primeira consulta hospitalar). De facto, a redução substancial de diagnósticos durante a pandemia aponta para um número importante de doentes que não acedeu aos cuidados de saúde, condicionando um atraso que ficou por determinar. Relativamente à análise estatística, mantiveram-se vários doentes em que alguns dos dados eram desconhecidos ou não eram aplicáveis. Ainda que tenham sido excluídos dos cálculos que envolvessem a informação em falta, é possível que a sua inclusão no estudo tenha inserido ruído na análise dos dados. Outra possível limitação é a ausência de comparação com um intervalo de tempo que pudesse servir de controlo e incrementar, assim, a validade dos achados.

5. Conclusão

O presente estudo permitiu entender o impacto que a pandemia COVID-19 teve nas doentes com cancro da mama acompanhadas num hospital terciário situado no Norte de Portugal. Durante um período de onze meses observou-se uma redução importante do número de diagnósticos de cancro da mama. Grande parte desta redução terá sido à custa da suspensão do rastreio do cancro da mama na região Norte. Apesar do pequeno aumento das doentes com doença mais avançada, estas apresentaram-se mais frequentemente sintomáticas e com pior estado geral. A pandemia exigiu o ajuste da abordagem das doentes com cancro da mama, seguindo orientações baseadas na evidência. Este estudo não revelou diferenças ao nível do primeiro tratamento efetuado, contudo, o tratamento cirúrgico sofreu alterações. Por fim, as doentes não foram sujeitas a atrasos no diagnóstico e no tratamento, comparativamente com o período homólogo pré-pandémico.

O efeito observado é, contudo, precoce. A verdadeira repercussão no prognóstico e na mortalidade das doentes oncológicas como resultado da modificação da abordagem do cancro da mama e do atraso no diagnóstico e no tratamento dos casos que ficaram por identificar, apenas será objetivável no seguimento dos próximos anos. Antecipa-se que, além do volume habitual de novos casos de cancro da mama, surja um número acumulado de doentes com doença mais avançada, o que levantará um novo desafio. Não só poderá ser necessária uma nova realocação de recursos e abordagem com base em prioridades, como o tratamento destas doentes poderá ser mais complexo e o prognóstico pior. É, por isso, essencial que se continue a estudar as consequências da pandemia na oncologia, prever as implicações futuras e desenvolver estratégias para minimizar a morbimortalidade associada às consequências indiretas da pandemia COVID-19.

Apêndice

I – Formulário de Registo de Dados

II – Procedimento Geral – Abordagem da Patologia Mamária Durante a Pandemia COVID-19

III – Figuras

Figura 1. Diagrama de seleção de casos para análise

Figura 2. Definição dos intervalos de tempo clinicamente importantes

Figura 3. Número de doentes diagnosticados com cancro da mama nos períodos Pré-COVID-19 e Pós-COVID-19

IV – Tabelas

Tabela I. Características pessoais dos doentes diagnosticados com cancro da mama nos períodos Pré-COVID-19 e Pós-COVID-19

Tabela II. Características clínicopatológicas dos doentes diagnosticados com cancro da mama nos períodos Pré-COVID-19 e Pós-COVID-19

Tabela III. Tipo de primeiro tratamento realizado por doentes diagnosticados com cancro da mama nos períodos Pré-COVID-19 e Pós-COVID-19

Tabela IV. Cirurgias realizadas por doentes diagnosticados com cancro da mama nos períodos Pré-COVID-19 e Pós-COVID-19

Tabela V. Tempo até ao diagnóstico de cancro da mama de acordo com os períodos Pré e Pós-COVID-19

Tabela VI. Tempo até ao tratamento de cancro da mama de acordo com os períodos Pré e Pós-COVID-19

Tabela VII. Tempo total de acordo com os períodos Pré e Pós-COVID-19

Apêndice I – Formulário de Registo de Dados

Tese de Mestrado Integrado em Medicina

2021/2022

Autora: Ana Carolina Matos e Mota Pinto

Orientador: Prof. Dr. António Araújo



Formulário de Registo de Dados^a

Dados do doente					
1. Nº do processo clínico					
2. Sexo	Feminino (0)	Masculino (1)			
3. Data de nascimento	dd-mmm-yy				
4. Distrito de origem					
5. Estado menopáusico	Pós-menopausa (0)	Pré-menopausa ou perimenopausa (1)			
6. ECOG Performance Status	0 (0)	1 (1)	2 (2)	3 (3) 4 (4)	
7. Índice de comorbilidades de Charlson ajustado à idade	7.1 Condições				
	7.1.1 EAM	Não (0)	Sim (1) (+1)		
	7.1.2 ICC	Não (0)	Sim (1) (+1)		
	7.1.3 DVP	Não (0)	Sim (1) (+1)		
	7.1.4 AVC ou AIT	Não (0)	Sim (1) (+1)		
	7.1.5 Demência	Não (0)	Sim (1) (+1)		
	7.1.6 DPOC	Não (0)	Sim (1) (+1)		
	7.1.7 Doença do tecido conjuntivo	Não (0)	Sim (1) (+1)		
	7.1.8 DUP	Não (0)	Sim (1) (+1)		
	7.1.9 Doença hepática	Nenhum (0)			
		Ligeira (1) (+1)			
		Moderada – grave (2) (+3)			
	7.1.10 Diabetes mellitus	Nenhum ou controlada com dieta (0)			
Sem complicações (1) (+1)					
Com lesão de órgão alvo (2) (+2)					
7.1.11 Hemiplegia	Não (0)	Sim (1) (+2)			
7.1.12 DRC (moderada – grave)	Não (0)	Sim (1) (+2)			

	7.1.13 História de qualquer tumor sólido (até 5 anos antes)	Nenhum (0)	
		Localizado (1) (+2)	
		Metastizado (2) (+6)	
	7.1.14 Leucemia	Não (0)	Sim (1) (+2)
	7.1.15 Linfoma	Não (0)	Sim (1) (+2)
	7.1.16 SIDA	Não (0)	Sim (1) (+6)
	7.2 Idade (anos)	< 50 (0)	
		50 – 59 (1) (+1)	
		60 – 69 (2) (+2)	
		70 – 79 (3) (+3)	
≥ 80 (4) (+4)			
7.3 Pontuação total			

Dados da doença				
1. Idade ao diagnóstico (anos)				
2. Sintomatologia	Subclínico/assintomático (0)	Sintomático (1)		
3. Data de início da sintomatologia	dd-mmm-yy			
4. Data de apresentação pela sintomatologia	dd-mmm-yy			
5. Referenciação	Cuidados de saúde primários (0)	Serviço de urgência (1)		
	Enfermaria (2)	Rastreio (3)		
	Outro (4)			
6. Data da 1ª consulta em oncologia médica	dd-mmm-yy			
7. Data da 1ª consulta na unidade da mama	dd-mmm-yy			
8. Data do 1º exame radiológico	dd-mmm-yy			
9. Data da biópsia (data de entrada)	dd-mmm-yy			
10. Data da consulta de grupo	dd-mmm-yy			
11. T	T1 (0)	T2 (1)	T3 (2)	T4 (3)
12. N	N0 (0)	N1 (1)	N2 (2)	N3 (3)
13. M	M0 (0)		M1 (1)	
14. Estadio	I (0)	II (1)	III (2)	IV (4)

15. Histologia	<i>In situ</i> (0)	Invasivo (1)	
16. Tipo histológico			
17. Grau histológico (invasivo)	Grau 1 (0)	Grau 2 (1)	Grau 3 (2)
18. Subtipo de cancro da mama (invasivo)	18.1 ER	Negativo (0)	Positivo (1)
	18.2 PR	Negativo ^b (0)	Positivo ^b (1)
	18.3 HER2	Negativo (0)	Positivo (1)
	18.4 Ki67	Baixo ^c (0)	Alto ^c (1)

Dados do tratamento				
1. Data do 1º tratamento	dd-mmm-yy			
2. Tipo de 1º tratamento	Cirurgia (0)	QT primária (+/- anti-HER2) (1)		
	HT primária (2)	Cuidados sintomáticos (3)		
	QT paliativa (4)	HT paliativa (5)		
3. Cirurgia	3.1 Cirurgia realizada	Não (0)	Sim (1)	
	3.1.1 Recusou realização de cirurgia	Não (0)	Sim (1)	
	3.1.2 Tipo de cirurgia	CCM (0)	Mastectomia (1)	
	3.1.3 Data da cirurgia	dd-mmm-yy		
	3.2 Reconstrução da mama realizada	Não (0)	Reconstrução imediata (1)	Reconstrução diferida (2)
	3.2.1 Reconstrução diferida realizada	Não (0)	Sim (1)	
	3.2.2 Data da reconstrução diferida	dd-mmm-yy		

Abreviações: ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*; EAM, enfarte agudo do miocárdio; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; DVP, doença vascular periférica; AVC, acidente vascular cerebral; AIT, acidente isquémico transitório; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crónica; DUP, doença ulcerosa péptica; DRC, doença renal crónica; SIDA, síndrome da imunodeficiência adquirida; CHUPorto, Centro Hospitalar Universitário do Porto; RE, recetor de estrogénio; RP, recetor de progesterona; HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*; CCM, cirurgia conservadora da mama; QT, quimioterapia; HT, hormonoterapia.

^a Quando não forem encontrados dados relativos à variável, considerar “Não avaliado” [codificado como (8)] ou “Desconhecido” [codificado como (88) ou (08-08-88)]. Quando a variável não for aplicável, classificar com “Não aplicável” [codificado como (9) ou (09-09-99)].

^b Positivo: $\geq 20\%$. Negativo: $< 20\%$.

^c Alto: $\geq 14\%$. Baixo: $< 14\%$.

Anpêndice II – Procedimento Geral – Abordagem da Patologia Mamária Durante a Pandemia COVID-19



Procedimento Geral

PG.UMAMA.GER.001/0

Abordagem da Patologia Mamária durante a Pandemia COVID-19

Pág: 1 de 7

1. OBJETIVO / ENQUADRAMENTO

A presente Pandemia de COVID-19 tem obrigado ao adiamento/cancelamento do tratamento cirúrgico de patologia mamária, no nosso Centro Hospitalar.

Perante a esperada manutenção e, eventual, agravamento da situação, é importante definirmos e adotarmos critérios de abordagem dos diferentes casos clínicos, nomeadamente de natureza oncológica, tendo em conta as posições já divulgadas por associações e sociedades científicas credíveis.

Nas escassas publicações sobre o tema, além do óbvio cuidado de protecção dos profissionais e dos doentes, o enfoque principal está no adiamento das intervenções cirúrgicas, havendo inclusivamente, nalguns casos, sugestões de iniciar tratamento sistémico e adiar a cirurgia.

O adiamento de cirurgia tem como principais justificações o não expor o doente, bem como os profissionais, a potenciais fontes de contaminação e a eventual falta de meios do CHUP.

É de referir, também, que a realização de cirurgia e anestesia em doentes COVID-19, agrava o prognóstico desta situação.

Parece adequada a utilização do esquema de escalamento por fases, tal como sugerido no documento do American College of Surgeons, sendo de considerar que a nossa instituição estará neste momento na fase II (definido como: muitos doentes COVID-19, capacidade de UCI e ventiladores limitada, equipamentos de bloco limitados, ou aumento rápido de número de casos de COVID-19 na instituição).

Assim, adoptamos a estratégia descrita no ponto 5, passível de ser actualizada em função da evolução da situação.

2. ÂMBITO

Este procedimento aplica-se à actividade assistencial desenvolvida pelo Grupo de Mama do CHUP, durante o período de Pandemia por COVID-19.

Data:	Elaborado por:	Data:	Aprovado por:	Cópia nº
21/04/2020	Nelson Afonso	22/04/2020	Dr. PAULO BARBOSA	Controlado <input type="checkbox"/>
21/4/2020	Afonso		Presidente do Conselho de Administração do CHUP	Não Controlado <input type="checkbox"/>



3. SIGLAS / ABREVIATURAS / DEFINIÇÕES / EVIDÊNCIAS

ACOSOG - American College of Surgeons Oncology Group

BGS – Biopsia de Gânglio Sentinela

BI-RADS - Breast Image Reporting and Data System

CDIS - Carcinoma Ductal In Situ

CMD - Consultas Multidisciplinares

CHUP – Centro Hospitalar Universitário do Porto, E.P.E.

CoVID-19 – Corona Virus Infectious Disease – Ano 2019

HER2 – Human Epidermal growth factor Receptor 2

HT – Hormonoterapia

IHC - Imunohistoquímica

QT – Quimioterapia

RE – Receptores de Estrogéneos

RT - Radioterapia

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

4. RESPONSABILIDADES

A responsabilidade da elaboração e atualização deste documento, é do Grupo de Mama do CHUP, E.P.E..

5. METODOLOGIA

5.1. Patologia benigna

- Adiamento da cirurgia por patologia benigna, incluindo a de reconstrução mamária diferida e de simetriação, excepto tratamento de situações urgentes, como drenagem de abscessos



ou tratamento de complicações de cirurgias anteriores (infecção, hematomas, extrusão de prótese, necrose de retalhos, etc);

- Adiamento da cirurgia profilática/reductora de risco.

5.2. Patologia maligna

5.2.1. Doentes que cumpriram QT neoadjuvante – CIRURGIA na data adequada, que poderá ser deferida até às 8 semanas após termino da quimioterapia

5.2.1.1. Na impossibilidade de prosseguir com a cirurgia, ponderar manter o tratamento sistémico, em função do tipo e da resposta clínica e imagiológica:

- a) Carcinoma **RH+/HER2-** : iniciar hormonoterapia após completar a quimioterapia;
- b) Carcinoma “**triplo negativo**” e evidência de doença residual após a quimioterapia: ponderar capecitabina;
- c) Carcinoma **RH+/HER2+**: hormonoterapia e tratamento anti-HER2 (ponderar TDM-1 se doença residual);
- d) Carcinoma **RH-/HER2+**: terapêutica anti-HER2 (ponderar TDM-1 se doença residual).

5.2.2 Carcinoma ductal in situ (CDIS)

5.2.2.1. Sintomático (massa palpável; escorrência mamilar) – CIRURGIA

- a) Na impossibilidade de cirurgia e **RE+** ponderar hormonoterapia e protelar.

5.2.2.2. Infracínico – diferir cirurgia (máximo 3 – 4 meses). Se **RE+** marcar tumor e iniciar HT.

5.2.3. Carcinoma invasor

5.2.3.1. **RE+** em qualquer estadio: começar terapêutica sistémica - HT ou QT de acordo com IHC ou estudo genómico, quando indicado, e protelar cirurgia.



5.2.3.2. **RE -, Her2 negativo** - cT1-2N0 sem indicação para QT neoadjuvante: CIRURGIA

Restantes – QT neoadjuvante e protelar cirurgia.

5.2.3.3. **Her2 positivo**: cT1N0 sem indicação para QT neoadjuvante: CIRURGIA

Restantes - QT + anti HER2 neoadjuvante e protelar cirurgia.

5.3. Situações especiais

5.3.1. Doentes com evidência de progressão de doença sob terapêutica sistémica; tumor filóide maligno e angiossarcoma – CIRURGIA.

5.3.2. Alargamento de margens – não operar, se se garantir RT em tempo útil.

5.3.3. Esvaziamento axilar em doentes já operados N1(sn)

5.3.3.1. Se cirurgia conservadora, aplicar os princípios do estudo ACOSOG Z0011;

5.3.3.2. Se mastectomia, não realizar esvaziamento axilar na ausência de envolvimento ganglionar na avaliação imagiológica.

5.3.4. BGS em doentes com carcinoma já excisado (desconhecido na data da excisão) – não operar, a não ser que o estadio ganglionar modifique a terapêutica adjuvante (reavaliar a axila com ecografia e biópsia, se indicado).

5.3.5. Devem ser proteladas as realizações de biópsias de lesões mamárias com classificação igual ou inferior a BI-RADS 4A.

5.3.6. Biópsias com resultado de lesões de comportamento incerto (atipia, papiloma) – protelar cirurgia excepto se imagem classificada como BI-RADS 4C ou 5.

5.3.7. Doentes com indicação para cirurgia com mastectomia e reconstrução – sempre que aceite pela doente diferir a reconstrução. Se for efetuada, preferir a reconstrução com prótese, à reconstrução com tecidos autólogos.



5.4. Tratamento sistémico

Em caso de tratamento sistémico, selecionar tratamentos e esquemas de administração que se associem a menor frequência de efeitos adversos e, portanto, a menor necessidade de recurso a instituições de saúde e menor interação com os seus profissionais. Promover contacto por via telefonica ou por correio eletrónico.

Em caso de tratamento mielossupressor, ponderar o seu benefício versus um maior risco de efeitos adversos em caso de COVID-19, nomeadamente em função da idade (maior risco após os 60 anos), performance status e comorbilidades (patologia cardíaca, patologia pulmonar, diabetes mellitus,...). A situação clínica, e a opção terapêutica, devem ser discutidas com o doente.

Em caso de suspeita ou confirmação de COVID-19, o tratamento sistémico não deve ser iniciado, ou deve ser suspenso, com exceção da terapêutica endócrina.

De forma geral, recomenda-se:

- a) Selecionar tratamentos com maior intervalo entre administrações, em detrimento de tratamentos semanais e de densificação de dose;
- b) Se possível, optar por tratamentos de administração oral;
- c) Associar factores de crescimento de granulócitos, G-CSF, para minimizar a neutropenia;
- d) Aumentar o intervalo entre administrações de tratamentos anti-HER2, para 4 semanas em vez de 3;
- e) Em situações associadas a maior risco de COVID-19, ponderar encurtar o tempo de trastuzumab adjuvante para 6, em vez de 12 meses;
- f) Em caso de tumores pequenos HER2+, ponderar TDM-1 adjuvante, em lugar de paclitaxel associado a trastuzumab, para reduzir a toxicidade e as vindas ao Hospital;
- g) Diferir tratamentos com bisfosfonato ou denosumab, excepto se hipercalcemia;
- h) Em caso de administração LHRH, optar por formulações prolongadas para administração de 3/3 meses, em detrimento de administrações mensais e/ou administração no domicílio;



- i) Adiar a associação de tratamentos com inibidor da ciclina, inibidor PI3K ou inibidor mTOR, à terapêutica endócrina, nos casos em este tratamento isolado seja potencialmente eficaz.

5.5. Vigilância

Fica definida a seguinte vigilância dos doentes com cirurgia protelada:

5.5.1. **Sob QT ou anti-Her2 neoadjuvante** – de acordo com os critérios habituais da consulta de Oncologia Médica (incluindo data de repetição dos exames de imagem).

5.5.2. **Sob HT neoadjuvante ou sem terapêutica** – seguimento por telefone para avaliação de sintomas de novo de 3/3 semanas. Reavaliação presencial, se aparecimento de sintomas de novo, ou ao fim de 3 meses, com nova imagem - a cargo do médico responsável pela apresentação na Consulta de Grupo.

5.6. Comentários finais

- **CMD:** mantém-se a indicação de apresentação dos doentes nas Consultas Multidisciplinares (CMD), quer de diagnóstico, quer de decisão terapêutica. O presente documento deve servir de orientação, sendo a decisão final sempre a da CMD.
- **QT sistémica neoadjuvante:** não deve ser proposta QT sistémica neoadjuvante apenas com intenção de se protelar a cirurgia.
- **Imagiologia:** a estratégia proposta exige uma ainda maior e mais acurada resposta da imagiologia, nomeadamente na avaliação da axila e realização de exames de seguimento.
- **Marcação do tumor:** todos os doentes sob terapêutica neoadjuvante, e elegíveis para cirurgia conservadora, devem fazer marcação prévia do tumor.
- **Registo e Inscrição para cirurgia:** é necessária atenção redobrada nos registos clínicos, justificação das decisões e na inscrição para cirurgia, para evitar esquecimento no futuro.
- **Regime cirúrgico:** deverá ser privilegiada a cirurgia de ambulatório, e num ato único.



- Responsabilidade do arquivo dos registos e posterior agendamento dos procedimentos:

- a) Biópsias – Imagiologia;
- b) Procedimentos cirúrgicos – Cirurgia.

6. BIBLIOGRAFIA

CoVID-19: Elective Case Triage Guidelines for Surgical Care – Breast Cancer Surgery – American College of Surgeons (facs.org)

Resource for Management Options of Breast Cancer During COVID-19 – Society of Surgical Oncology (surgonc.org)

Recomendaciones para la gestión de los pacientes con patología mamária ante la pandemia por Covid-19. Version 1.0. Marzo 2020 – Asociación Espanola de Cirujanos (aecirujanos.es)

Covid-19 Patient care information – American Society of Clinical Oncology (asco.org)

The CoVID-19 Pandemic Breast Cancer Consortium Recommendations - The American Society of Breast Surgeons (nccn.org)

CoVID-19 Recommendations and Information – American Society for Radiation Oncology (astro.org)

"Radiotherapy in a time of crisis", ESTRO Presidents' statement – European Society for Radiotherapy and Oncology Statement (estro.org)

CoVID-19: Supporting Oncology Professionals – European Society of Medical Oncology (esmo.org)
cancernetwork.com

Apêndice III – Figuras

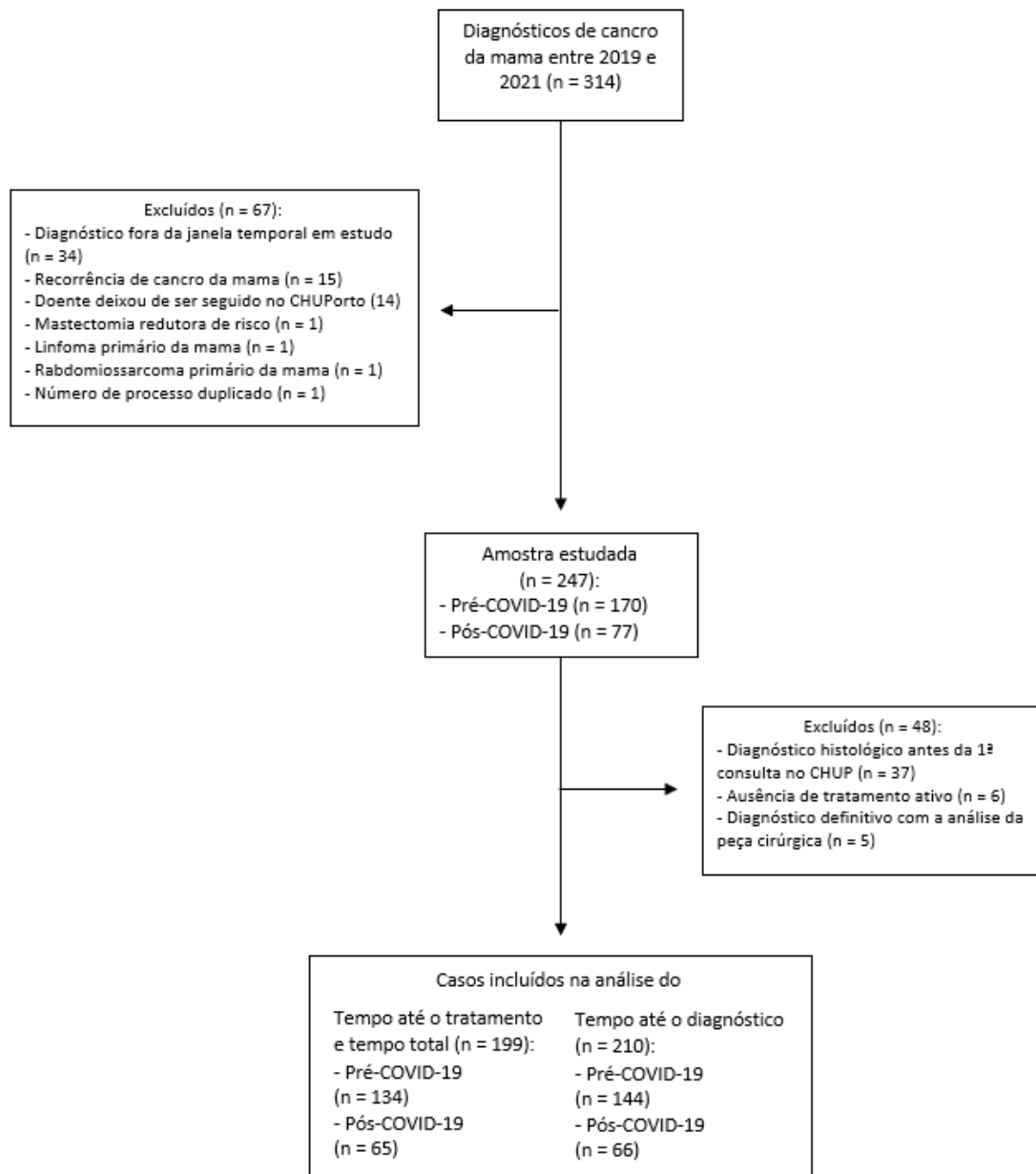


Figura 1. Diagrama de seleção de casos para análise.

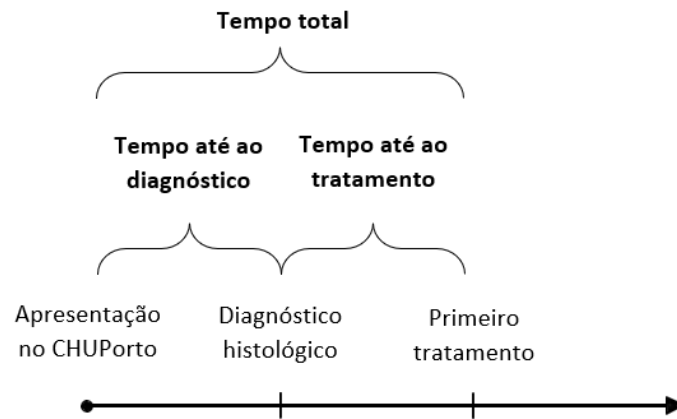


Figura 2. Definição dos intervalos de tempo clinicamente importantes.

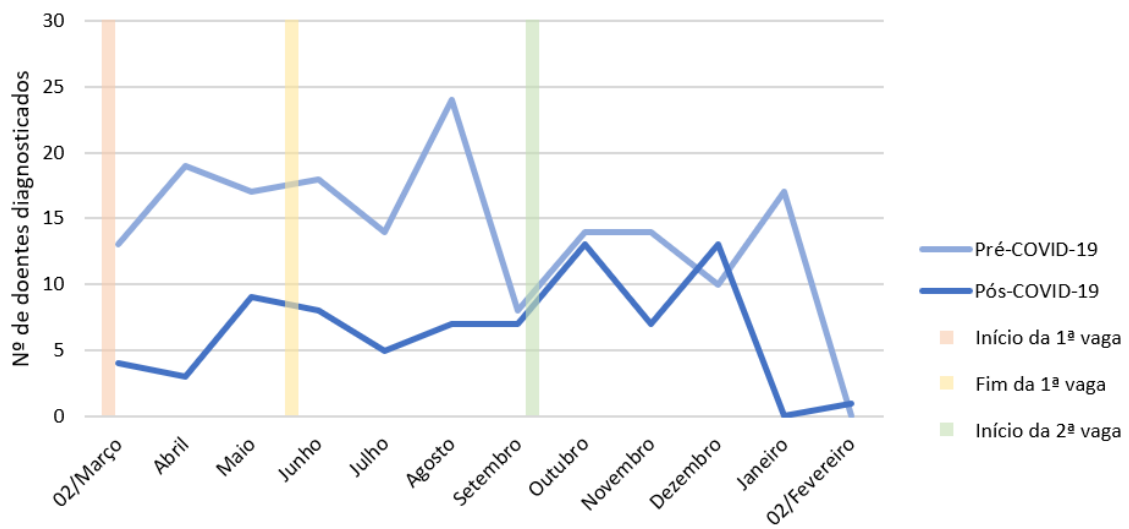


Figura 3. Número de doentes diagnosticados com cancro da mama nos períodos Pré-COVID-19 e Pós-COVID-19.

Apêndice IV – Tabelas

Tabela I. Características pessoais dos doentes diagnosticados com cancro da mama nos períodos Pré-COVID-19 e Pós-COVID-19.

		Pré-COVID-19 n = 170 (%)	Pós-COVID-19 n = 77 (%)	Total	Proporção de variação (%)	<i>p</i>
Número de diagnósticos		170 (68,8)	77 (31,2)	247	-54,7	<0,001
Idade (anos)	<50	28 (16,5)	25 (32,5)	53	16,0	0,749
	50 – 70	111 (65,3)	28 (36,4)	139	-28,9	
	>70	31 (18,2)	24 (31,2)	55	13	
Sexo	Feminino	170 (100,0)	77 (100,0)	247		
Estado menopáusico	Pós-menopausa	129 (76,8)	52 (67,5)	181	-9,3	0,126
	Pré/perimenopausa	39 (23,2)	25 (32,5)	64		
	Desconhecido	2	0	2		
Distrito de origem	Porto	150 (88,2)	66 (85,7)	216	-2,5	0,780
	Braga	7 (4,1)	4 (5,2)	11	1,1	
	Aveiro	5 (2,9)	4 (5,2)	9	2,3	
	Viana do Castelo	4 (2,4)	1 (1,3)	5	-1,1	
	Bragança	1 (0,6)	2 (2,6)	3	2,0	
	Castelo Branco	1 (0,6)	0	1	-0,6	

Tabela I. Continuação

		Pré-COVID-19 n = 170 (%)	Pós-COVID-19 n = 77 (%)	Total	Proporção de variação (%)	<i>p</i>
Distrito de origem	Santarém	1 (0,6)	0	1	-0,6	0,780
	Viseu	1 (0,6)	0	1	-0,6	
ECOG	0	146 (85,9)	51 (66,2)	197	-19,6	<0,001
	1	16 (9,4)	13 (16,9)	29	7,5	
	2	4 (2,4)	6 (7,8)	10	5,4	
	3	2 (1,2)	7 (9,1)	9	7,9	
	4	2 (1,2)	0	2	-1,2	
ACCI	0	27 (15,9)	24 (31,2)	51	15,3	0,429
	1	46 (27,1)	15 (19,5)	61	-7,6	
	2	47 (27,6)	9 (11,7)	56	-15,9	
	≥3	50 (29,4)	29 (37,7)	79	8,3	

Tabela II. Características clínico-patológicas dos doentes diagnosticados com cancro da mama nos períodos Pré-COVID-19 e Pós-COVID-19.

		Pré-COVID-19 n = 170 (%*)	Pós-COVID-19 n = 77 (%)	Total	Proporção de variação (%)	<i>p</i>
Sintomas	Sintomático	84 (49,4)	50 (64,9)	134	15,5	0,023
	Subclínico/assintomático	86 (50,6)	27 (35,1)	113		
Referenciação	Rastreio	69 (40,6)	14 (18,2)	83	-22,4	<0,001**
	Cuidados de saúde primários	50 (29,4)	29 (37,7)	79	8,3	0,198**
	Outro	43 (25,3)	28 (36,4)	71	11,1	0,075**
	Serviço de urgência	5 (2,9)	4 (5,2)	9	2,3	0,381**
	Enfermaria	3 (1,8)	2 (2,6)	5	0,8	0,667**
Histologia	Invasivo	136 (80,0)	65 (84,4)	201	4,4	0,409
	<i>In situ</i>	34 (20,0)	12 (15,6)	46		
Tipo histológico	Carcinoma ductal invasivo sem outra especificação	94 (55,3)	47 (61,0)	141	5,7	0,089
	Carcinoma ductal <i>in situ</i>	30 (17,6)	11 (14,3)	41	-3,3	
	Carcinoma lobular invasivo	28 (16,5)	5 (6,5)	33	-10,0	

Tabela II. Continuação

		Pré-COVID-19 n = 170 (%*)	Pós-COVID-19 n = 77 (%)	Total	Proporção de vari- ação (%)	<i>p</i>
Tipo histológico	Carcinoma lobular <i>in situ</i>	3 (1,8)	1 (1,3)	4	-0,5	0,089
	Outros	15 (8,8)	13 (16,9)	28	8,1	
Caraterísticas avaliadas apenas em tumores invasivos		n = 136 (%*)	n = 65 (%*)			
Grau histológico	Grau 1	32 (24,1)	13 (20,0)	45	-4,1	0,745
	Grau 2	54 (40,6)	29 (44,6)	83	4,0	
	Grau 3	47 (35,3)	23 (35,4)	70	0,1	
	Desconhecido	3	0	3		
Estadio	I	58 (42,6)	22 (33,8)	80	-8,8	0,276
	II	48 (35,3)	26 (40,0)	74	4,7	
	III	18 (13,2)	11 (16,9)	29	3,7	
	IV	12 (8,8)	6 (9,2)	18	0,4	
Estado RE	Positivo	115 (84,6)	55 (84,6)	170	0	0,992
	Negativo	21 (15,4)	10 (15,4)	31		

Tabela II. Continuação

		Pré-COVID-19 n = 170 (%*)	Pós-COVID-19 n = 77 (%)	Total	Proporção de vari- ação (%)	<i>p</i>
Estado RP	Positivo	81 (60,0)	33 (50,8)	114	-9,2	0,217
	Negativo	54 (40,0)	32 (49,2)	86		
	Desconhecido	1	0	1		
Estado HER2	Negativo	111 (82,8)	50 (76,9)	161	-5,9	0,320
	Positivo	23 (17,2)	15 (23,1)	38		
	Desconhecido	2	0	2		
Estado Ki67	Baixo	54 (40,3)	21 (32,3)	75	-8,0	0,275
	Alto	80 (59,7)	44 (67,7)	124		
	Desconhecido	2	0	2		
Subtipo TN	Não	125 (91,9)	61 (93,8)	186	1,9	0,778
	Sim	11 (8,1)	4 (6,2)	15		

Abreviações: RE, recetor de estrogénios; RP, recetor de progesterona; HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*; TN, triplo negativo.

* As percentagens foram calculadas excluindo os casos em que o valor era desconhecido.

** Considerou-se estatisticamente significativo um $p < 0,01$.

Tabela III. Tipo de primeiro tratamento realizado por doentes diagnosticados com cancro da mama nos períodos Pré-COVID-19 e Pós-COVID-19.

	Pré-COVID-19 n = 170 (%*)	Pós-COVID-19 n = 77 (%*)	Total	Proporção de variação (%)	p
Cirurgia	115 (68,0)	53 (69,7)	168	1,7	
QT primária (+/- anti-HER2)	34 (20,1)	12 (15,8)	46	-4,3	
HT primária	7 (4,1)	4 (5,3)	11	1,2	
QT paliativa	4 (2,4)	4 (5,3)	8	2,9	0,800
HT paliativa	5 (3,0)	2 (2,6)	7	-0,4	
Cuidados sintomáticos	4 (2,4)	1 (1,3)	5	-1,1	
Não aplicável**	1	1	2		

Abreviações: QT, quimioterapia; HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*; HT, hormonoterapia.

* As percentagens foram calculadas excluindo os casos em que o valor não era aplicável.

** Tumores do tipo histológico CLIS.

Tabela IV. Cirurgias realizadas por doentes diagnosticados com cancro da mama nos períodos Pré-COVID-19 e Pós-COVID-19.

	Pré-COVID-19	Pós-COVID-19	Total	Proporção de variação (%)	<i>p</i>
Cirurgia	n = 115 (%)	n = 53 (%)			
Cirurgia conservadora	79 (68,7)	33 (62,3)	112	-6,4	0,411
Mastectomia	36 (31,3)	20 (37,7)	56		
Mastectomia	n = 36 (%)	n = 20 (%)			
Sem reconstrução	14 (38,9)	14 (70)	28	31,1	0,026
Com reconstrução	22 (61,1)	6 (30)	28		
Mastectomia com reconstrução	n = 22 (%)	n = 6 (%)			
Imediata	13 (59,1)	1 (16,7)	14	-42,2	0,165
Diferida	9 (40,9)	5 (83,3)	14		

Tabela V. Tempo até ao diagnóstico de cancro da mama de acordo com os períodos Pré e Pós-COVID-19.

	Pré-COVID-19 n = 144				Pós-COVID-19 n = 66				
	Média	DP	Mediana	IIQ	Média	DP	Mediana	IIQ	<i>p</i>
Tempo até o diagnóstico (dias)	20,7	35,4	11	6-20	23,02	35,7	12	7-21	0,638

Tabela VI. Tempo até ao tratamento de cancro da mama de acordo com os períodos Pré e Pós-COVID-19.

	Pré-COVID-19 n = 134				Pós-COVID-19 n = 65				
	Média	DP	Mediana	IIQ	Média	DP	Mediana	IIQ	<i>p</i>
Tempo até o tratamento (dias)	57,8	25,4	54	41-70	57,9	34,9	48	36-39	0,318

Tabela VII. Tempo total de acordo com os períodos Pré e Pós-COVID-19.

	Pré-COVID-19 n = 134				Pós-COVID-19 n = 65				
	Média	DP	Mediana	IIQ	Média	DP	Mediana	IIQ	<i>p</i>
Tempo total (dias)	74,6	37,2	67	52-91	81,2	52,1	69	47-100	0,878

Bibliografia

1. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports [Internet]. [cited 2021 Nov 20]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
2. Lauxmann MA, Santucci NE, Autrán-Gómez AM. The SARS-CoV-2 Coronavirus and the COVID-19 Outbreak. *Int Braz J Urol.* 2020 Jul;46(suppl.1):6–18.
3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [cited 2021 Nov 20]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
4. Relatório de Situação - COVID-19 [Internet]. [cited 2021 Nov 20]. Available from: <https://covid19.min-saude.pt/relatorio-de-situacao/>
5. Comunicado do Conselho de Ministros de 19 de março de 2020 - XXII Governo - República Portuguesa [Internet]. [cited 2021 Dec 1]. Available from: <https://www.portugal.gov.pt/pt/gc22/governo/comunicado-de-conselho-de-ministros?i=334>
6. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020 Dec;41(12):1100–15.
7. Leung NHL. Transmissibility and transmission of respiratory viruses. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Aug;19(8):528–45.
8. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 5]. Available from: <https://covid19.who.int/>
9. World Health Organization. Portugal: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 5]. Available from: <https://covid19.who.int/region/euro/country/pt>
10. Al-Shamsi HO, Alhazzani W, Alhurairi A, Coomes EA, Chemaly RF, Almuhanna M, et al. A Practical Approach to the Management of Cancer Patients During the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An International Collaborative Group. *Oncologist.* 2020 Jun;25(6):e936–45.
11. Oncology TL. COVID-19: global consequences for oncology. Vol. 21, *The Lancet.* Oncology. 2020. p. 467.
12. Kutikov A, Weinberg DS, Edelman MJ, Horwitz EM, Uzzo RG, Fisher RI. A War on Two Fronts: Cancer Care in the Time of COVID-19. Vol. 172, *Annals of internal medicine.* 2020. p. 756–8.
13. Barómetro Covid-19 | ENSP-NOVA — Utilização dos Serviços de Saúde em tempos de Covid-19 [Internet]. [cited 2021 Dec 1]. Available from: <https://barometro-covid-19.ensp.unl.pt/utilizacao-dos-servicos-de-saude-em-tempos-de-covid-19/>
14. Primeiro ano de pandemia: o impacto no acesso aos cuidados de saúde | Roche [Internet]. [cited 2021 Dec 1]. Available from: <https://www.corporate.roche.pt/pt/artigos-roche/primeiro-ano-de-pandemia--o-impacto-no-acesso-aos-cuidados-de-sa.html>
15. Idosos e doentes crónicos com maior dificuldade no acesso a cuidados de saúde – Ordem dos Médicos [Internet]. [cited 2021 Dec 1]. Available from: <https://ordemdosmedicos.pt/idosos-e-doentes-cronicos-com-maior-dificuldade-no-acesso-a-cuidados-de-saude/>
16. Zhang H, Han H, He T, Labbe KE, Hernandez A V, Chen H, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19-Infected Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2021 Apr;113(4):371–80.
17. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection:

- a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):335–7.
18. Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(2):115–32.
 19. Neal RD, Tharmanathan P, France B, Din NU, Cotton S, Fallon-Ferguson J, et al. Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? Systematic review. *Br J Cancer*. 2015 Mar;112 Suppl(Suppl 1):S92-107.
 20. Hanna TP, King WD, Thibodeau S, Jalink M, Paulin GA, Harvey-Jones E, et al. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020 Nov;371:m4087.
 21. Bleicher RJ. Timing and Delays in Breast Cancer Evaluation and Treatment. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(10):2829–38.
 22. Organization WH. Maintaining essential health services: operational guidance for the COVID-19 context: interim guidance, 1 June 2020. World Health Organization; 2020.
 23. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
 24. Miranda AC, Mayer-da-Silva A, Brito C. Registo Oncológico Nacional de Todos os Tumores na População Residente em Portugal, em 2018. Registo Onológico Nacional, editor. Lisboa; 2021.
 25. Dave R V, Kim B, Courtney A, O’Connell R, Rattay T, Taxiarchi VP, et al. Breast cancer management pathways during the COVID-19 pandemic: outcomes from the UK “Alert Level 4” phase of the B-MaP-C study. *Br J Cancer*. 2021 Mar;1–10.
 26. Hawrot K, Shulman LN, Bleiweiss IJ, Wilkie EJ, Frosch ZAK, Jankowitz RC, et al. Time to Treatment Initiation for Breast Cancer During the 2020 COVID-19 Pandemic. *JCO Oncol Pract*. 2021 Mar;OP2000807.
 27. Gathani T, Clayton G, MacInnes E, Horgan K. The COVID-19 pandemic and impact on breast cancer diagnoses: what happened in England in the first half of 2020. *Br J Cancer*. 2021 Feb;124(4):710–2.
 28. Kaufman HW, Chen Z, Niles J, Fesko Y. Changes in the Number of US Patients With Newly Identified Cancer Before and During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *JAMA Netw open*. 2020 Aug;3(8):e2017267.
 29. Dinmohamed AG, Cellamare M, Visser O, de Munck L, Elferink MAG, Westenend PJ, et al. The impact of the temporary suspension of national cancer screening programmes due to the COVID-19 epidemic on the diagnosis of breast and colorectal cancer in the Netherlands. Vol. 13, *Journal of hematology & oncology*. 2020. p. 147.
 30. Toss A, Isca C, Venturelli M, Nasso C, Ficarra G, Bellelli V, et al. Two-month stop in mammographic screening significantly impacts on breast cancer stage at diagnosis and upfront treatment in the COVID era. *ESMO open*. 2021 Apr;6(2):100055.
 31. Papautsky EL, Hamlsh T. Patient-reported treatment delays in breast cancer care during the COVID-19 pandemic. *Breast Cancer Res Treat*. 2020 Nov;184(1):249–54.
 32. Plano de Contingência COVID-19 no Núcleo Regional do Norte - Notícias : Liga Portuguesa Contra o Cancro [Internet]. [cited 2021 May 6]. Available from: <https://www.ligacontracancro.pt/noticias/detalhe/url/plano-de-contingencia-covid-19-no-nucleo-regional-do-norte/>
 33. Núcleo Regional do Norte da LPCC retoma o Rastreio do Cancro da Mama - Notícias : Liga Portuguesa Contra o Cancro [Internet]. [cited 2021 Apr 24]. Available from: <https://www.ligacontracancro.pt/noticias/detalhe/url/nucleo-regional-do-norte-da-lpcc-retoma-o-rastreio-do-cancro-da-mama/>
 34. Novos dados do acesso aos cuidados de saúde em tempos de pandemia | Roche [Internet]. [cited 2021 Nov 22]. Available from: <https://www.corporate.roche.pt/pt/artigos-roche/novos-dados-do-acesso-aos-cuidados-de-saude-em-tempos-de-pandemi.html>
 35. World Health Organization. ICD-10 : international statistical classification of diseases and

- related health problems / World Health Organization. Geneva: World Health Organization; 2004.
36. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994 Nov;47(11):1245–51.
 37. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649–55.
 38. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. Eighth edi. Springer International Publishing; 2018.
 39. Maringe C, Spicer J, Morris M, Purushotham A, Nolte E, Sullivan R, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol*. 2020 Aug;21(8):1023–34.
 40. Sud A, Jones ME, Broggio J, Loveday C, Torr B, Garrett A, et al. Collateral damage: the impact on outcomes from cancer surgery of the COVID-19 pandemic. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2020 Aug;31(8):1065–74.
 41. Morais S, Antunes L, Rodrigues J, Fontes F, Bento MJ, Lunet N. The impact of the coronavirus disease 2019 pandemic on the diagnosis and treatment of cancer in Northern Portugal. *Eur J cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ*. 2022 Mar;31(2):204–14.
 42. Xu S, Glenn S, Sy L, Qian L, Hong V, Ryan DS, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Health Care Utilization in a Large Integrated Health Care System: Retrospective Cohort Study. *J Med Internet Res*. 2021 Apr;23(4):e26558.
 43. Morris J, Georghiou T, Appleby J. Changes in English NHS outpatient activity during the early Covid-19 period. *medRxiv [Internet]*. 2021 Jan 1;2021.04.28.21256176. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2021/05/01/2021.04.28.21256176.abstract>
 44. Dietz JR, Moran MS, Isakoff SJ, Kurtzman SH, Willey SC, Burstein HJ, et al. Recommendations for prioritization, treatment, and triage of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. the COVID-19 pandemic breast cancer consortium. Vol. 181, *Breast cancer research and treatment*. 2020. p. 487–97.
 45. London JW, Fazio-Eynullayeva E, Palchuk MB, Sankey P, McNair C. Effects of the COVID-19 Pandemic on Cancer-Related Patient Encounters. *JCO Clin cancer informatics*. 2020 Jul;4:657–65.
 46. Eijkelboom AH, de Munck L, Lobbes MBI, van Gils CH, Wesseling J, Westenend PJ, et al. Impact of the suspension and restart of the Dutch breast cancer screening program on breast cancer incidence and stage during the COVID-19 pandemic. *Prev Med (Baltim)*. 2021 Oct;151:106602.
 47. Filipe MD, van Deukeren D, Kip M, Doeksen A, Pronk A, Verheijen PM, et al. Effect of the COVID-19 Pandemic on Surgical Breast Cancer Care in the Netherlands: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Clin Breast Cancer*. 2020 Dec;20(6):454–61.
 48. de Azambuja E, Trapani D, Loibl S, Delaloge S, Senkus E, Criscitiello C, et al. ESMO Management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Breast Cancer. *ESMO open*. 2020 May;5(Suppl 3):e000793.
 49. Jazieh AR, Chan SL, Curigliano G, Dickson N, Eaton V, Garcia-Foncillas J, et al. Delivering Cancer Care During the COVID-19 Pandemic: Recommendations and Lessons Learned From ASCO Global Webinars. *JCO Glob Oncol [Internet]*. 2020 Sep;6:1461–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32997537>
 50. Wilke LG, Nguyen TT, Yang Q, Hanlon BM, Wagner KA, Strickland P, et al. Analysis of the Impact of the COVID-19 Pandemic on the Multidisciplinary Management of Breast Cancer: Review from the American Society of Breast Surgeons COVID-19 and Mastery Registries. *Ann Surg Oncol [Internet]*. 2021/08/24. 2021 Oct;28(10):5535–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34431019>

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

