



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

BEATRIZ MIRANDA MACIEL

***Seguimento de Tumores da Bexiga durante
a pandemia COVID-19***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROF. DOUTOR ARNALDO FIGUEIREDO
DOUTOR EDGAR TAVARES DA SILVA

04/2021

Trabalho Final do 6ºano do Mestrado Integrado em Medicina, com vista à atribuição do grau de
Mestre em Medicina

SEGUIMENTO DE TUMORES DA BEXIGA DURANTE A PANDEMIA COVID-19

Artigo Científico Original

Autores:

Beatriz Miranda Maciel ¹

Prof. Doutor Arnaldo Figueiredo ²

Doutor Edgar Tavares da Silva ³

¹ Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

beatrizmac0901mail.com

² Professor Associado/ Diretor de Serviço

Hospitais da Universidade de Coimbra, Portugal

ajcfigueiredo@gmail.com

³ Assistente Convidado/Assistente Hospitalar

Hospitais da Universidade de Coimbra, Portugal

edsilva.elv@gmail.com

ÍNDICE

RESUMO	4
ABSTRACT	5
SIGLAS	6
1. INTRODUÇÃO	7
2. METODOLOGIA	9
2.1. Procedimentos	9
2.2. Amostra	9
2.3. Análise Estatística	9
3. RESULTADOS	11
4. DISCUSSÃO	23
5. CONCLUSÃO	26
AGRADECIMENTOS	27
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

RESUMO

Introdução: Os tumores da bexiga são a décima neoplasia mais frequente mundialmente. O objetivo deste estudo é estudar a realidade que ocorreu durante a primeira vaga da pandemia COVID-19. Pretende-se também apurar fatores de risco para recidivas, encontrando-se assim um padrão que ajude a preparar futuras situações.

Metodologia: A amostra do estudo incluiu 161 doentes com tumor prévio da bexiga, com média de idades de $75,01 \pm 11,01$ anos, pertencendo maioritariamente ao género masculino, tendo o seu exame de controlo coincidente com a primeira fase após a declaração de pandemia pelo SARS-CoV-2 pela OMS. Estes doentes foram introduzidos numa base de dados anonimizada onde se apurou o género, idade, características dos último e piores tumor da bexiga (histologia, grau e uso de terapêutica adjuvante), data e resultados da última cistoscopia e da que deviam realizar neste período, assim como se foi ou não adiado e por que entidade. Calcularam-se, posteriormente, as pontuações para recidivas e progressão. Efetuaram-se análises descritivas, comparação entre grupos e análise de regressão logística binária de forma a relacionar fatores e características com um exame de controlo positivo para tumor e para tumor de risco intermédio.

Resultados: Apurou-se que a média de adiamento por decisão clínica seria de $3,22 \pm 1,60$ meses, porém, a média verificada foi de $2,59 \pm 1,95$ meses. Verificou-se que a presença de tumor se associava mais frequentemente com o adiamento a pedido do doente ($p=0,006$), sendo que o género feminino foi o que mais pediu para adiar ($p=0,044$). Observou-se uma relação significativa entre os casos decididos adiar pelo hospital e uma citologia negativa ao exame de controlo ($p=0,038$), assim como entre citologias com histologias oncológicas e existência de tumor à cistoscopia ($p=0,003$). Para além disso, constatou-se a existência duma relação entre recidiva tumoral e o número de lesões nos pior e último tumores ($p=0,040$; $p=0,002$, respetivamente) e o número de RTU-V prévias ($p=0,004$). Apenas o tempo desde a RTU-V com pior histologia foi preditor independente ($p=0,036$) para recidiva tumoral. Não se encontrou nenhum fator que se relacionasse com a recidiva tumoral entre os tumores de risco intermédio.

Discussão e Conclusão: os resultados do estudo demonstram que a decisão de adiamento por parte dos urologistas dos Hospitais da Universidade de Coimbra foi corretamente ponderada. Além disso, constatou-se que, no caso de ponderação de adiamento das cistoscopias de controlo, dever-se-á ter em consideração o número de lesões e de recidivas prévias.

Palavras Chave: tumor da bexiga; seguimento; SARS-CoV-2; COVID-19.

ABSTRACT

Introduction: Bladder cancers are the tenth most frequent neoplasia worldwide. The purpose of this work is to study what happened during the first wave of the COVID-19 pandemic. Another goal is to determine risk factors for recurrence, to find a pattern that will help the preparation of similar situations in the future.

Methodology: The sample included 161 patients with bladder cancer, with a mean age of 75.01 ± 11.01 years, mostly males, who had their control exam at the same time that the World Health Organization declared the SARS-CoV-2 pandemic. These patients were introduced into an anonymized database where an analysis was performed regarding their gender, age, latest tumor and worst tumor characteristics (histology, degree and use of adjuvant therapy), date and results of the latest cystoscopy that they were supposed to have done during this period. Posteriorly, their recurrence and progression scores were calculated. Finally, we performed descriptive analysis, comparison between groups and binary logistic regression analysis to find a relation between factors and characteristics and a positive result on the control exam for tumor and intermediate risk tumor.

Results: The average adjournment by clinical decision should be 3.22 ± 1.60 months, however, the mean delay in the sample was 2.59 ± 1.95 months. The presence of a tumor was most closely associated with the adjournment at the request of the patient ($p=0.006$), where female patients were more likely to request an adjournment ($p=0.044$). On the other hand, there was a significant relation between cases that the hospital decided to adjourn and a negative cytology on the control exam ($p=0.038$), as well as a relation between cytologies with oncologic histologies and the existence of a tumor at the cystoscopy ($p=0,003$). Beyond that, there was also a relation between tumor recurrence and the number of lesions in the worst and in the last tumor ($p=0,040$; $p=0,002$, respectively), and the number of previous TURBs ($p=0,004$). It was found that only the time since the TURB with the worst histology was an independent predictor for tumor recurrence. No relation was found between any of the factors and tumor recurrence among intermediate risk tumors.

Discussion and Conclusion: The results show that the decisions to adjourn made by the urologists at the Hospitais da Universidade de Coimbra were correctly decided. It was also found that, when deciding the adjournment of the control cystoscopies, the number of previous lesions and recurrences must be considered.

Keywords: bladder cancer; follow-up; SARS-CoV-2; COVID-19.

SIGLAS

MIBC: Muscle-invasive Bladder Cancer

NMIBC: Non–Muscle-invasive Bladder Cancer

RTU-V: Reseção trans-uretral Vesical; TURB: Transurethral resection of the bladder

SARS-CoV-2: Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2

OMS: Organização Mundial de Saúde

COVID-19: Doença do Coronavírus 2019

EAU: Sociedade Europeia de Urologia

Ta: Carcinoma papilar não invasivo

T1: Tumores que invadem o tecido subepitelial

Tis: Carcinoma *in situ*

CIS: Carcinoma *in situ*

G1: tumor muito diferenciado

G2: tumor moderadamente diferenciado

G3: tumor pouco diferenciado.

Globocan: Global Cancer Observatory

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

1. INTRODUÇÃO

Os tumores da bexiga são o décimo tumor mais frequente a nível mundial, com cerca de 573 000 novos casos em 2020, representando o tumor urinário mais frequente. Este tumor afeta mais o sexo masculino, sendo, para estes, a 6ª neoplasia mais comum e a 9ª mais mortal (1)(2). No entanto, no sexo feminino, aquando do diagnóstico, os tumores da bexiga tendem a ser mais agressivos e a encontrar-se em estádios mais avançados, associando-se, assim, a um pior prognóstico e um risco de recorrência após tratamento maior (3). Além disso, a idade média de diagnóstico situa-se numa faixa etária mais avançada, entre os 70 e os 84 anos, tendo uma recorrência de 40 a 80% (4)(5).

No que diz respeito à histologia, o carcinoma urotelial é o subtipo mais comum de tumores da bexiga, representando 90% a 95% dos mesmos (4). Para além disso, pode-se, categorizar os tumores da bexiga em dois grupos: os tumores que invadem o músculo (MIBC - Muscle-invasive Bladder Cancer) e os que não invadem o músculo (NMIBC - Non-Muscle-invasive Bladder Cancer), sendo estes últimos responsáveis pela maioria dos tumores da bexiga (75%) (6). Tendo em conta o alto risco de recorrência dos NMIBC, é importante o seguimento destes doentes, após ressecção trans-uretral da bexiga (RTU-V), com cistoscopias de controlo (4)(7). Para os doentes de alto e de baixo risco esse seguimento está bem estabelecido, mas para os de risco intermédio, a indicação é ajustar o seguimento entre o risco alto e baixo, consoante o juízo clínico do urologista (7).

Em dezembro de 2019, surgiu, pela primeira vez, a Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) em Wuhan, na China, que rapidamente se propagou por todo o mundo, sendo declarada como pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) a 11 de março de 2020 (8)(9). A Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19), como também é conhecida, apresenta um elevado contágio e número de mortes contando, em Portugal, com 821 105 casos confirmados e 16 845 mortes, a 30 de março de 2021 (10).

Assim, durante esta epidemia por SARS-CoV-2, houve necessidade de adotar novas medidas de trabalho com vista à diminuição da afluência aos serviços de saúde para casos não urgentes, evitando, desta forma, uma sobrecarga do sistema e uma maior disponibilidade de todos os profissionais de saúde para o combate à pandemia (11). Com isto, foi recomendado que os procedimentos não urgentes fossem adiados, tendo a Sociedade Europeia de Urologia (EAU) emitido novas normas que ajudassem a prática médica em altura pandémica, categorizando os doentes em graus de prioridade consoante as características e natureza da sua doença, e, ao mesmo tempo, definindo

o tempo que os mesmos podiam ser adiados sem que isso resultasse num risco acrescido para os mesmos (6)(11)(12). Contudo, relativamente às cistoscopias, a grande maioria das recomendações de resposta rápida emitidas durante a primeira vaga da pandemia foram omissas ou escassas.

Com isto, o presente trabalho tem como objetivo estudar a realidade que ocorreu durante a primeira vaga da pandemia COVID-19 e ajudar a preparar futuramente situações análogas. Assim, o objetivo principal é o de revelar quais os fatores de risco para recidiva de tumores da bexiga na nossa população. Reveste-se de particular importância os doentes do grupo de risco intermédio. Como objetivos secundários procuraremos avaliar a realidade vivida nos meses da primeira vaga da pandemia COVID-19, descrevendo quais os doentes cuja cistoscopia de controlo foi adiada e procurando avaliar quais os elementos decisores desse adiamento.

2. METEDOLOGIA

2.1. Procedimentos

Este estudo retrospectivo foi aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (CE-140/2020), a 25 de novembro de 2020.

Todos os doentes com diagnóstico prévio de tumor urotelial da bexiga não músculo invasivo, atualmente em seguimento, que tinham exame de controlo (cistoscopia) entre 16/03/2020 e 08/05/2020, nos Hospitais da Universidade de Coimbra, foram colocados numa base de dados anonimizada e interna do Serviço de Urologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

2.2. Amostra

Foram incluídos para este estudo 161 doentes. Estes doentes foram colocados numa base de dados que incluía as variáveis: idade; género; data do último tumor da bexiga e a respetiva histologia (Ta, T1 ou Tis), grau (G1,G2 ou G3; alto ou baixo), tamanho e número de lesões, assim como a utilização de tratamento adjuvante; número de recorrências, e caso existissem, a data, histologia, grau, tamanho, número de lesões e utilização de tratamento adjuvante, do tumor da bexiga com pior prognóstico; data do exame de controlo marcado para as datas definidas no estudo, e se este tinha sido adiado, a pedido do doente ou pelo Hospital; resultado desta última cistoscopia (com ou sem tumor, faltou), assim como citologia do último e penúltimo exame de controlo (negativa, hiperplasia/papiloma, carcinoma de alto grau, carcinoma de baixo grau, faltou, não realizada). Por fim, com os dados recolhidos, procedeu-se ao cálculo da pontuação de recidivas e progressão.

2.3. Análise Estatística

Foi realizada uma análise descritiva das variáveis categóricas, onde se apurou a frequência das mesmas. Ao mesmo tempo, foi calculado, para as variáveis numéricas, a média e o desvio padrão respetivo.

Numa segunda fase, para a análise comparativa entre variáveis nominais, utilizou-se o teste Qui-Quadrado; por outro lado, para comparar médias de variáveis numéricas empregou-se o Teste-T de Student ou o de Mann-Whitney, conforme adequado.

Por último, utilizou-se uma regressão logística binária para avaliar quais as variáveis que se associavam ao aparecimento de tumor nas cistoscopias.

Deste modo, para realizar a análise estatística deste trabalho utilizou-se a versão 23.0 do IBM SPSS™ (Statistical Package for Social Sciences), e considerou-se um $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

3. RESULTADOS

Tabela 1: Características descritivas da população em estudo

Idade (anos)	75,01±11,01
Género	
Masculino	134 (83,2%)
Feminino	27 (16,8%).
Tempo desde a última cirurgia com tumor (meses)	30,33±28,40
Tempo desde a última cistoscopia (meses)	7,23±5,49
Cistoscopia adiada	
Sim	104 (64,6%)
Não	57 (35,4%)
Tipo de adiamento (n=104)	
A pedido do doente	26 (25,0%)
Por decisão clínica	78 (75,0%)
Resultado da penúltima citologia	
Negativa	98 (60,9%)
Hiperplasia/Papiloma	25 (15,5%)
Carcinoma Baixo Grau	24 (14,9%)
Carcinoma Alto Grau	8 (5,0%)
Não realizada	6 (3,7%)
Resultado da última cistoscopia	
Com tumor confirmado por histologia	12 (7,5%)
Suspeita não confirmada por histologia	5 (3,1%)
Negativa	128 (79,5%)
Faltou	16 (9,9%)
Resultado da última citologia	
Negativa	92 (57,1%)
Hiperplasia/Papiloma	21 (13,0%)
Carcinoma Baixo Grau	24 (14,9%)
Carcinoma Alto Grau	4 (2,5%)
Faltou	16 (9,9%)
Não realizada	4 (2,5%)

A tabela 1 mostra que a média de idade dos doentes incluídos no projeto foi de 75,01±11,01 anos; 134 doentes eram do género masculino (83,2%) e 27 do género feminino (16,8%).

Apurou-se que, dos 161 doentes incluídos, 104 (64,6%) tiveram o seu exame de controlo adiado, sendo que 78 doentes (75,0%) foram adiados por decisão do hospital e 26 (25,0%) a pedido do próprio doente. Para além disso, constatou-se, ainda, que 16 doentes continuaram a faltar até à data de fim de levantamento dos dados, apesar de sucessivos reagendamentos (9,9%). Do total de doentes que compareceram, 128 tiveram resultado negativo (79,5%) e 17 tiveram cistoscopias com suspeita de recidiva (10,6%). Contudo, após ressecção transuretral das lesões vesicais, verificou-se que apenas 12 das 17 suspeitas de tumor se confirmaram.

Tabela 2: Características tumorais do pior e último tumores dos doentes incluídos

		Pior tumor	Último tumor	<i>p</i>
Tamanho (cm)		2,24±1,28	1,99±1,22	0,070
Número de lesões		1,81±2,13	1,85±2,22	0,146
Terapêutica adjuvante (n=160)	Sim	72 (44,7%)	73 (45,3%)	<0,001
	Não	88 (54,7%)	87 (54,0%)	
Estadiamento – T (n=159)	Ta	70 (43,5%)	81 (50,3%)	<0,001
	T1	80 (49,7%)	65 (40,4%)	
	Tis	9 (5,6%)	13 (8,1%)	
CIS associado		16 (9,9%)	13 (8,1%)	<0,001
Grau OMS 1973 (n=159)	G1	48 (29,8%)	58 (36,0%)	<0,001
	G2	78 (48,4%)	69 (42,9%)	
	G3	33 (20,5%)	32 (19,9%)	
Grau OMS 2004/2016 (n=159)	Baixo	61 (37,9%)	68 (42,2%)	<0,001
	Alto	98 (60,9%)	91 (56,5%)	
Grupo de risco (n=159)	Baixo	22 (13,7%)	20 (12,4%)	<0,001
	Intermédio	17 (10,6%)	33 (20,5%)	
	Alto	120 (74,5%)	106 (65,8%)	
Score de Recidiva		3,38±2,35	3,28±2,27	0,386
Score de Progressão		5,75±4,47	5,42±4,53	0,005

A tabela 2 resume e compara os piores e os últimos tumores dos doentes. Em 127 casos, o último tumor correspondia simultaneamente ao pior. Cento e dezasseis (116) doentes apenas tiveram um tumor da bexiga em toda a sua vida.

A percentagem de tumores de alto risco foi significativamente superior (74,5%) no pior tumor, relativamente ao último tumor ($p < 0,001$). De salientar, ainda, que a média do tamanho das lesões dos piores tumores foi significativamente maior que a dos últimos tumores ($2,24 \pm 1,28$ cm vs. $1,99 \pm 1,22$ cm; $p = 0,070$), mas o número de lesões foi igual ($1,81 \pm 2,13$ vs. $1,85 \pm 2,22$; $p = 0,146$).

No seguimento originalmente preconizado, os doentes teriam a cistoscopia agendada aos $7,23 \pm 5,49$ meses após a anterior. Em resposta às necessidades da pandemia, numa fase inicial, foi decidido pelos urologistas do Serviço de Urologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra um adiamento médio de $3,22 \pm 1,60$ meses. Contudo, com o fim da primeira vaga, as cistoscopias dos doentes adiados foram antecipadas para tempos extra, o que fez com que a média de adiamento final sugerido por indicação clínica tenha ficado em $2,08 \pm 2,02$ meses.

Fez-se uma análise univariada separada para os casos adiados (quer pelo hospital, quer pelos doentes) e não adiados e para os casos em que se decidiu adiar (apenas por decisão clínica dos urologistas) e os casos em que se decidiu manter os exames já agendados. Os resultados encontram-se explanados nas tabelas 3 e 4, respetivamente.

Tabela 3 – Relação entre características tumorais e dos exames de controlo entre doentes adiados e não adiados

		Adiado (n=104)	Não Adiado (n=57)	p
Idade (anos)		76,16±11,10	72,91±10,63	0,073
Género	Feminino	22 (21,2%)	5 (8,8%)	0,044
	Masculino	82 (78,8%)	52 (91,2%)	
Tamanho do pior tumor (cm)		2,23±1,29	2,28±1,29	0,857
Número de lesões do pior tumor		1,92±2,46	1,58±1,10	0,385
Terapêutica adjuvante no pior tumor	Sim	43 (41,3%)	27 (47,4%)	0,549
	Não	61 (58,7%)	29 (50,9%)	
Estadiamento do pior tumor - T	Ta	42 (40,4%)	28 (49,1%)	0,580
	T1	54 (51,9%)	26 (45,6%)	
	Tis	6 (5,8%)	3 (5,3%)	
CIS associado no pior tumor		9 (8,6%)	7 (12,3%)	0,888
Grau OMS 1973 do pior tumor	G1	30 (28,8%)	18 (31,6%)	0,188
	G2	47 (45,2%)	31 (54,4%)	
	G3	25 (24,0%)	8 (14,0%)	
Grau OMS 2004/2016 do pior tumor	Baixo	40 (38,5%)	20 (35,1%)	0,607
	Alto	62 (59,6%)	37 (64,9%)	
Grupo de risco do pior tumor	Baixo	15 (14,4%)	7 (12,3%)	0,908
	Intermédio	11 (10,6%)	6 (10,5%)	
	Alto	76 (73,1%)	44 (77,2%)	
Score de Recidiva do pior tumor		3,60±2,48	3,00±2,07	0,107
Score de Progressão do pior tumor		6,01±4,69	5,12±3,83	0,225
Tamanho do último tumor (cm)		2,09±1,30	1,80±1,06	0,246
Número de lesões do último tumor		1,92±2,57	1,71±1,29	0,622
Terapêutica adjuvante no último tumor	Sim	46 (44,2%)	27 (47,4%)	0,742
	Não	57 (54,8%)	30 (52,6%)	
Estadiamento do último tumor -T	Ta	48 (46,2%)	33 (57,9%)	0,190
	T1	43 (41,3%)	22 (38,6%)	
	Tis	11 (10,6%)	2 (3,5%)	
CIS associado no último tumor		8 (7,7%)	5 (8,8%)	0,288

<i>Tabela 3 - Continuação</i>		Adiado (n=104)	Não Adiado (n=57)	p
Grau OMS 1973 do último tumor	G1	39 (37,5%)	19 (33,3%)	0,066
	G2	38 (36,5%)	31 (54,4%)	
	G3	25 (24,0%)	7 (12,3%)	
Grau OMS 2004/2016 do último tumor	Baixo	47 (45,2%)	21 (36,8%)	0,259
	Alto	55 (52,9%)	36 (63,2%)	
Grupo de risco do último tumor	Baixo	14 (13,5%)	6 (10,5%)	0,759
	Intermédio	22 (21,2%)	11 (19,3%)	
	Alto	66 (63,5%)	40 (70,2%)	
Score de Recidiva do último tumor		3,45±2,33	3,00±2,15	0,236
Score de Progressão do último tumor		5,89±4,86	4,56±3,77	0,057
Tempo desde a última cirurgia com tumor (meses)		34,38±26,50	23,05±30,45	0,161
Tempo desde a última cistoscopia (meses)		7,07±5,19	7,52±6,04	0,620
Resultado da penúltima citologia	Negativa	65 (62,5%)	33 (57,9%)	0,180
	Hiperplasia/Papiloma	14 (13,5%)	11 (19,3%)	
	Carcinoma Baixo Grau	15 (14,4%)	9 (15,8%)	
	Carcinoma Alto Grau	5 (4,8%)	3 (5,3%)	
	Não realizada	5 (4,8%)	1 (1,8%)	
Recidiva tumoral	Sim	7 (7,2%)	5 (10,4%)	0,510
	Não	90 (92,8%)	43 (89,6%)	
Resultado da última citologia	Negativa	61 (58,7%)	31 (54,4%)	0,163
	Hiperplasia/Papiloma	17 (16,3%)	4 (7,0%)	
	Carcinoma Baixo Grau	14 (13,5%)	10 (17,5%)	
	Carcinoma Alto Grau	3 (2,9%)	1 (1,8%)	
	Não realizada	9 (8,7%)	11 (19,3%)	

Tabela 4 – Relação entre características tumorais e dos exames de controlo entre doentes que foram decididos manter ou adiar pelos urologistas

		Decidido Manter (n=83)	Decidido Adiar (n=78)	p
Idade (anos)		74,28±12,00	75,79±9,87	0,384
Género	Feminino	13 (15,7%)	14 (17,9%)	0,698
	Masculino	70 (84,3%)	64 (82,1%)	
Tamanho do pior tumor (cm)		2,31±1,38	2,18±1,21	0,589
Número de lesões do pior tumor		1,88±1,54	1,76±2,57	0,704
Terapêutica adjuvante no pior tumor	Sim	37 (44,6%)	35 (44,9%)	0,975
	Não	45 (54,2%)	43 (55,1%)	
Estadiamento do pior tumor - T	Ta	41 (49,4%)	29 (37,2%)	0,359
	T1	37 (44,6%)	41 (52,6%)	
	Tis	5 (6,0%)	6 (7,7%)	
CIS associado no pior tumor		10 (12,0%)	6 (7,7%)	0,702
Grau OMS 1973 do pior tumor	G1	25 (30,1%)	22 (28,2%)	0,438
	G2	44 (51,8%)	34 (43,6%)	
	G3	15 (18,1%)	20 (25,6%)	
Grau OMS 2004/2016 do pior tumor	Baixo	29 (34,9%)	31 (39,7%)	0,447
	Alto	54 (65,1%)	45 (57,7%)	
Grupo de risco do pior tumor	Baixo	9 (10,8%)	13 (16,7%)	0,179
	Intermédio	12 (14,5%)	5 (6,4%)	
	Alto	62 (74,7%)	58 (74,4%)	
Score de Recidiva do pior tumor		3,33±2,17	3,43±2,54	0,773
Score de Progressão do pior tumor		5,55±4,07	5,97±4,89	0,558
Tamanho do último tumor (cm)		2,09±1,37	1,91±1,08	0,438
Número de lesões do último tumor		1,86±1,42	1,83±2,75	0,938
Terapêutica adjuvante no último tumor	Sim	35 (42,2%)	38 (48,7%)	0,444
	Não	47 (56,6%)	40 (51,3%)	
Estadiamento do último tumor -T	Ta	48 (57,8%)	33 (42,3%)	0,169
	T1	30 (36,1%)	35 (44,9%)	
	Tis	5 (6,0%)	8 (10,3%)	
CIS associado no último tumor		4 (4,8%)	4 (5,1%)	0,476

<i>Tabela 4 - Continuação</i>		Decidido Manter (n=83)	Decidido Adiar (n=78)	P
Grau OMS 1973 do último tumor	G1	31 (37,3%)	27 (34,6%)	0,554
	G2	38 (45,8%)	31 (39,7%)	
	G3	14 (16,9%)	18 (23,1%)	
Grau OMS 2004/2016 do último tumor	Baixo	34 (41,0%)	34 (43,6%)	0,631
	Alto	49 (59,0%)	42 (53,8%)	
Grupo de risco do último tumor	Baixo	8 (9,6%)	12 (15,4%)	0,451
	Intermédio	19 (22,9%)	14 (17,9%)	
	Alto	56 (67,5%)	50 (64,1%)	
Score de Recidiva do último tumor		3,19±2,10	3,39±2,44	0,593
Score de Progressão do último tumor		5,00±4,803	5,87±5,01	0,229
Tempo desde a última cirurgia com tumor (meses)		25,52±29,64	35,47±26,24	0,028
Tempo desde a última cistoscopia (meses)		7,31±5,42	7,15±5,60	0,851
Resultado da penúltima citologia	Negativa	44 (53,0%)	54 (69,2%)	0,059
	Hiperplasia/Papiloma	15 (18,1%)	10 (12,8%)	
	Carcinoma Baixo Grau	15 (18,1%)	7 (9,0%)	
	Carcinoma Alto Grau	7 (8,4%)	1 (1,3%)	
	Não realizada	2 (2,4%)	4 (5,1%)	
Recidiva tumoral	Sim	10 (13,5%)	2 (2,8%)	0,019
	Não	64 (86,5%)	69 (97,2%)	
Resultado da última citologia	Negativa	47 (56,6%)	45 (57,7%)	0,038
	Hiperplasia/Papiloma	5 (6,0%)	16 (20,5%)	
	Carcinoma Baixo Grau	16 (19,3%)	8 (10,3%)	
	Carcinoma Alto Grau	3 (3,6%)	1 (1,3%)	
	Não realizada	12 (14,5%)	8 (10,3%)	

Relativamente à relação entre a decisão de adiar e o resultado oncológico, verificou-se que, para 10 dos 12 doentes com recidiva tumoral, os urologistas tinham decidido manter a cistoscopia de controlo programada. Há, inclusive, uma relação estatística entre a recidiva tumoral e a decisão de manter a cistoscopia de controlo (OR:5,391; $p=0,019$), mas essa relação não se manteve com o que ocorreu na realidade ($p=0,510$). Isto deveu-se pois, de entre os doentes adiados que depois vieram a revelar ter tumor na cistoscopia de controlo (7 doentes), houve uma proporção maior e significativa de casos adiados a pedido do doente (5 vs. 2; OR: 8,214; $p=0,006$).

No que diz respeito ao resultado da citologia das cistoscopias, acompanhando o que se verificou com o resultado oncológico das cistoscopias, os doentes que foram adiados pelo hospital tiveram mais frequentemente um resultado negativo ou de hiperplasia/papiloma, enquanto que os casos que foram decididos manter o exame apresentavam mais frequentemente carcinomas de baixo ou alto grau ($p=0,038$).

Na restante análise univariada, que procurava revelar quais as variáveis que levaram à decisão de adiar os exames, verificou-se que foi decidido adiar as cistoscopias de doentes que estavam em remissão completa há mais tempo ($35,47\pm 26,24$ vs. $25,52\pm 29,64$ meses; $p=0,028$).

Em relação aos casos verdadeiramente adiados, verificou-se que o género feminino teve a cistoscopia mais frequentemente adiada que o masculino (OR: 1,332; $p=0,044$), no entanto, o mesmo não se observou na decisão de adiar dos médicos urologistas ($p=0,698$), o que indica e foi comprovado, que foram mais as doentes do género feminino a pedir o adiamento (OR: 2,206; $p=0,037$).

Não se encontrou mais nenhum fator de adiamento (por proposta clínica ou a pedido do doente) ou de decisão de adiar (apenas por indicação clínica) com significado estatístico.

Tabela 5 - Relação entre características tumorais e dos exames de controlo entre doentes com e sem tumor à cistoscopia em estudo

		Com tumor (n=12)	Sem tumor (n=133)	p
Idade (anos)		80,17±11,78	74,47±10,94	0,125
Género	Feminino	3 (25,0%)	20 (15,0%)	0,154
	Masculino	9 (75,0%)	113 (85,0%)	
Tamanho do pior tumor (cm)		2,14±1,12	2,24±1,34	0,965
Número de lesões do pior tumor		2,91±2,66	1,60±1,28	0,040
Terapêutica adjuvante no pior tumor	Sim	5 (41,7%)	63 (47,3%)	0,687
	Não	7 (58,3%)	69 (51,8%)	
Estadiamento do pior tumor - T	Ta	7 (58,3%)	55 (41,4%)	0,406
	T1	5 (41,7%)	67 (50,4%)	
	Tis	0 (0,0%)	10 (7,5%)	
CIS associado no pior tumor		1 (8,3%)	13 (9,8%)	0,413
Grau OMS 1973 do pior tumor	G1	3 (25,0%)	35 (26,3%)	0,855
	G2	7 (58,3%)	67 (50,4%)	
	G3	2 (16,7%)	30 (22,6%)	
Grau OMS 2004/2016 do pior tumor	Baixo	4 (33,3%)	46 (34,6%)	0,916
	Alto	8 (66,7%)	86 (64,7%)	
Grupo de risco do pior tumor	Baixo	1 (8,3%)	16 (12,0%)	0,819
	Intermédio	2 (16,7%)	15 (11,3%)	
	Alto	9 (75,0%)	101 (75,9%)	
Score de Recidiva do pior tumor		4,33±2,43	3,40±2,31	0,176
Score de Progressão do pior tumor		5,67±4,14	5,87±4,52	0,921
Tamanho do último tumor (cm)		1,57±0,61	2,01±1,27	0,560
Número de lesões do último tumor		3,25±1,83	1,66±1,49	0,002
Terapêutica adjuvante no último tumor	Sim	3 (25,0%)	67 (50,4%)	0,154
	Não	8 (66,7%)	66 (49,6%)	
Estadiamento do último tumor -T	Ta	9 (75,0%)	61 (45,9%)	0,138
	T1	3 (25,0%)	59 (44,6%)	
	Tis	0 (0,0%)	12 (9,0%)	
CIS associado no último tumor		2 (16,7%)	9 (6,8%)	0,954

<i>Tabela 5 - Continuação</i>		Com tumor (n=12)	Sem tumor (n=133)	p
Grau OMS 1973 do último tumor	G1	7 (58,3%)	42 (31,6%)	0,163
	G2	4 (33,3%)	62 (46,6%)	
	G3	1 (8,3%)	28 (21,1%)	
Grau OMS 2004/2016 do último tumor	Baixo	7 (58,3%)	51 (38,3%)	0,183
	Alto	5 (41,7%)	81 (60,9%)	
Grupo de risco do último tumor	Baixo	0 (0,6%)	15 (11,3%)	0,020
	Intermédio	6 (50,0%)	23 (17,3%)	
	Alto	6 (50,0%)	94 (70,7%)	
Score de Recidiva do último tumor		3,92±1,62	3,33±2,31	0,176
Score de Progressão do último tumor		5,67±4,14	5,87±4,52	0,921
Tempo desde a última cirurgia com tumor (meses)		15,28±15,99	31,39±29,05	0,057
Tempo desde a última cistoscopia (meses)		8,27±9,18	6,78±4,28	0,522
Resultado da penúltima citologia	Negativa	6 (50,0%)	79 (59,4%)	0,164
	Hiperplasia/Papiloma	2 (16,7%)	20 (15,0%)	
	Carcinoma Baixo Grau	2 (16,7%)	22 (16,5%)	
	Carcinoma Alto Grau	2 (16,7%)	6 (4,5%)	
	Não realizada	0 (0,0%)	6 (4,5%)	
Resultado da última citologia	Negativa	3 (25,0%)	89 (66,9%)	0,003
	Hiperplasia/Papiloma	2 (16,7%)	19 (14,3%)	
	Carcinoma Baixo Grau	4 (33,3%)	20 (15,0%)	
	Carcinoma Alto Grau	2 (16,7%)	2 (1,5%)	
	Não realizada	1 (8,3%)	3 (2,3%)	

A tabela 5 resume a análise univariada para os fatores de risco de recidiva tumoral. Segundo os valores inscritos na tabela 5 verifica-se que um maior número de RTU-V prévias se associou à recidiva tumoral ($2,00 \pm 1,13$ vs. $1,38 \pm 0,75$ ($p=0,004$)). Os tumores do grupo de risco intermédio na última cirurgia foram aqueles que apresentaram mais recidivas ($p=0,020$). Também o número de lesões dos últimos tumores e dos piores tumores mostraram uma relação significativa com a recidiva tumoral (respetivamente $p=0,002$ e $p=0,040$).

Por fim, verificou-se que as citologias urinárias têm uma boa correlação com a existência de tumor ($p=0,003$), uma vez que os doentes com tumor apresentavam significativamente mais citologias positivas de baixo grau e nos doentes sem tumor as citologias eram negativas.

A restante análise univariada não encontrou mais nenhum fator com relação estatisticamente significativa com a presença de tumor.

Na análise univariada não foi possível encontrar nenhum fator que estivesse diretamente relacionado quer com o adiamento, quer com a decisão de adiar. Foram realizadas comparações com as variáveis histologia (Ta, T1 ou CIS), grau histológico (G1, G2 e G3; alto ou baixo), grau de risco (baixo, intermédio ou alto), presença concomitante de *cis* e terapêutica adjuvante quer no último tumor, quer no de pior prognóstico, tamanho e número de lesões.

Na análise multivariada observou-se que o tempo desde a RTU-V do tumor com pior histologia (OR=0,947; $p=0,036$) foi o único fator independente de recidiva tumoral.

Uma vez que o principal grupo de interesse é o dos tumores de risco intermédio, foi feita uma análise multivariada neste grupo, contudo, não se encontrou nenhum fator de risco com significado estatístico.

Tabela 6 – Resultados histológicos dos 12 tumores diagnosticados na última cistoscopia

Nº	Adiamento	Descrição
1	Não adiado	pT1G2 de alto grau, multifocal, maior lesão com 2cm
2	Não adiado	pTaG1, multifocal
3	Não adiado	pT1, lesão única
4	Não adiado	pTaG2 de alto grau, multifocal, maior lesão com 1 cm
5	Não adiado	pTaG1, 2 lesões com 1cm cada
6	A pedido do doente	pTaG1, multifocal
7	A pedido do doente	pTaG3, multifocal, maior lesão com 2,5cm
8	A pedido do doente	pTaG1, lesão única
9	A pedido do doente	pTaG1, lesão única
10	A pedido do doente	pTaG1, multifocal
11	Pelo Hospital	pTaG1, lesão única
12	Pelo Hospital	pT1G2 de alto grau, lesão única com 1,5 cm

Em relação ao tamanho das lesões, nem todos os doentes tinham informação disponível para esse efeito; o doente representado pelo número 3 não tinha, igualmente, informação disponível para o grau histológico.

A tabela 6 mostra a citologia oncológica para os casos de recidiva tumoral ao último exame de controlo. Constatou-se que nos casos em que, por decisão clínica não se ponderou adiar o exame inicialmente agendado, o número de lesões encontradas foi maioritariamente superior ao número de lesões dos casos em que foi proposto o adiamento.

4. DISCUSSÃO

A maioria dos doentes incluídos neste estudo pertencia ao género masculino (83,2%), resultado suportado e semelhante ao da literatura. Na verdade, segundo o último estudo da Globocan (Global Cancer Observatory), no ano de 2020 existiram 573 000 novos casos de tumores da bexiga, 440 864 dos quais representados pelo género masculino (76,9%) (1).

A EAU propôs que durante a pandemia os doentes para seguimento de tumores da bexiga fossem distribuídos em 4 grupos consoante a sua prioridade: baixo, médio, alto e emergente (6)(13). Para doentes de baixa prioridade, estes poderiam ver o seu exame de controlo adiado por 6 meses, ou seja, cistoscopias em doentes com diagnóstico de último tumor NMIBC de baixo ou intermédio risco sem hematúria, ou exame de imagem do trato urinário alto em doentes com tumor prévio de alto risco (6)(13). Para doentes considerados de média prioridade, as suas cistoscopias de controlo deveriam ser adiados no máximo até 3 meses (6)(13). Isto inclui doentes com diagnóstico anterior de carcinoma urotelial da bexiga de alto grau (6)(13). Por consequente, os graus de alta prioridade e emergente dizem respeito a doentes que apresentem já episódios de hematúria (hematúria intermitente e hematúria com coágulos, respetivamente).

Durante a primeira vaga da pandemia, também foram decididos adiamentos de 3 e 6 meses para os doentes, seguindo as recomendações rápidas, fazendo com que a média de adiamento inicial fosse de $3,22 \pm 1,60$ meses. Contudo, com o fim da primeira vaga, as cistoscopias dos doentes adiados foram antecipadas para tempos extra, o que fez com que a média de adiamento final verificado tenha ficado em $2,59 \pm 1,95$ meses.

Foram explorados os diversos fatores que poderiam ter orientado a decisão dos médicos urologistas no adiamento das cistoscopias. Apenas se constatou que o tempo de remissão completa, ou seja, o tempo desde a última RTU-V com tumor, se relacionou estatisticamente com a decisão de adiar ($p=0,028$). Para além disso, verificou-se que, no global, as decisões tomadas foram corretas, uma vez que dos 12 tumores identificados na população em estudo, 83,3% corresponderam a cistoscopias cujo agendamento não tinha sido decidido adiar ($p=0,019$; OR:5,391). Outro fator que comprova que a decisão dos médicos urologistas foi bem ponderada foram os resultados das citologias. Em média, doentes que foram adiados pelo hospital tiveram um resultado negativo ou de hiperplasia/papiloma mais frequentemente, ao passo que os que foram decididos manter-se apresentavam mais frequentemente carcinomas de baixo ou alto grau ($p=0,038$). Por último, também se comprova que a decisão clínica foi bem ponderada uma vez que a recidiva tumoral teve uma relação significativa com a decisão de manter o exame anteriormente agendado ($p=0,019$).

Também foi explorada a realidade verificada durante a primeira vaga da pandemia. Houve um número significativo de cistoscopias adiadas a pedido dos doentes (26 cistoscopias, 25% do total de adiamentos), sendo que foram principalmente as mulheres a pedirem este adiamento (OR: 2,206; $p=0,037$). Contudo, verificou-se uma relação estatisticamente significativa entre o adiamento a pedido do doente e a presença de tumor (OR: 8,214; $p=0,006$). Estes dois resultados são surpreendentes, uma vez que o género masculino tem maior risco de clínica desfavorável no caso de infeção COVID-19, logo seria de esperar que fossem os mesmos a pedir para adiar mais (14). Por outro lado, também é surpreendente terem sido mais as mulheres o género a pedir para adiar o seu exame, uma vez que, apesar de menos raro, os tumores da bexiga quando presentes no género feminino têm pior prognóstico e mais risco de recidivas (3). Também demonstra alguma falta de auto-perceção da sua doença por parte dos doentes, ou uma ponderação em que o medo de ser infetado superou o medo de ter uma recidiva tumoral.

A European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) desenvolveu uma escala onde é possível calcular, tendo em conta várias características tumorais, uma pontuação para recidiva e progressão desses mesmos tumores (valores esses calculados e representados nas tabelas ao longo deste estudo com a denominação “Score de Recidiva” e “Score de Progressão”) (7). Através dessa pontuação é possível apurar a probabilidade de recidiva e progressão após 1 ano e 5 anos (7). Neste estudo foi apurado que a média do score de recidiva para o último tumor dos doentes em estudo foi de $3,28 \pm 2,27$ pontos e, tendo em conta a escala probabilística da EORTC, um score de recidiva de 1 a 4 pontos atribui uma probabilidade de recidiva após um ano de 24% (7). Tendo em consideração que o tempo médio desde o último tumor foi de $30,33 \pm 28,40$ meses, ou seja, superior a um ano, e o score desse último tumor atribuía 24% de probabilidade de recidiva, esperar-se-ia que neste exame de controlo cerca de 39 doentes apresentassem tumor. Observou-se, então, um resultado muito positivo de recidivas, onde apenas 12 doentes se apresentaram com um novo tumor. Um dos parâmetros desta escala é o número de lesões do tumor, que quanto maior, maior a pontuação atribuída, logo maior a probabilidade de recidiva (7). Ora, neste estudo concluiu-se que a existência de tumor à cistoscopia de controlo se relaciona com o tamanho das lesões quer no último, quer no pior tumor ($p=0,002$; $p=0,040$, respetivamente), ou seja, quanto mais lesões, maior a relação de existência de recidiva, o que vai de encontro com a literatura e a escala EORTC. Outro dos parâmetros da escala EORTC que se relaciona com uma maior probabilidade de recidiva são as recidivas anteriores (7). Assim, visto que neste estudo se observou que a existência de tumor à cistoscopia de controlo se relacionava com o número de RTU-

V prévias com tumor ($p=0,004$), quanto maior o número de RTU-V prévias com tumor, maior a relação de existência de recidiva, o que vai, igualmente, de encontro com a literatura e a escala EORTC.

Por fim, foram explorados os fatores associados com recidiva tumoral no global dos doentes e no grupo de risco intermédio. Observou-se que o tempo desde a RTU-V do tumor com pior histologia ($OR=0,947$; $p=0,036$) foi o único fator independente de recidiva tumoral na generalidade dos doentes, independentemente do grupo de risco.

Uma vez que as principais guias de resposta rápida durante a pandemia recomendarem manter uma vigilância apertada de tumores de alto risco (no máximo 3 meses) e adiar 6 meses os de risco intermédio e baixo, optámos por fazer uma análise isolada dos tumores de risco intermédio (6)(13). Este é um grupo heterogéneo, cujo seguimento não tem tempos definidos, mas antes intervalos nos quais o urologista pode fazer variar a cistoscopia de seguimento, dependendo do caso (7). No entanto, não foram encontrados fatores que se relacionassem com a recidiva tumoral entre os tumores de risco intermédio.

5. CONCLUSÃO

Em conclusão, verifica-se que os resultados deste estudo indicam que o adiamento por parte dos Urologistas dos Hospitais da Universidade de Coimbra foi, na generalidade, bem ponderado e analisado caso a caso.

Comprovou-se, ainda, que o género masculino é maioritário para neoplasia de bexiga, e que o número de lesões dos tumores e recidivas prévios se relacionam com recidiva tumoral, como descrito na literatura. Assim, numa situação futura semelhante em que se tenha de ponderar o adiamento das cistoscopias de controlo, deverá ser tido em conta estes dois últimos fatores referidos: quanto maior o número de recidivas anteriores, assim como quanto maior o número de lesões desses mesmos tumores, mais protelada terá de ser essa decisão.

A fim de propor um arranjo do seguimento dos tumores da bexiga de risco intermédio, neste estudo, não foram encontrados quaisquer fatores que se relacionassem com recidiva tumoral. Assim, serão necessários mais estudos para um seguimento seguro deste grupo de risco.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Serviço de Urologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra a sua tão importante e imprescindível colaboração no acesso aos dados necessários para a concretização deste trabalho.

Não posso deixar de agradecer a todos aqueles que proporcionaram que este projeto fosse realizado.

Ao meu orientador, Professor Doutor Arnaldo Figueiredo por toda a ajuda, simpatia e disponibilidade que apresentou, fundamentais para a concretização deste projeto.

Ao meu coorientador, Doutor Edgar Tavares da Silva, um agradecimento especial por toda a ajuda, disponibilidade, presença, dedicação e preocupação. Pelo incentivo ao melhor, prontidão e paciência que demonstrou e pelo pilar que foi nesta fase tão importante.

Ao Doutor Roberto Jarimba pela disponibilidade e ajuda prestadas, essenciais para o sucesso deste trabalho.

Aos meus pais, ao meu irmão e ao Edgar pela compreensão, por todas as palavras de incentivo, pelo apoio até nos momentos menos bons, pelo refúgio que sempre foram e serão para mim.

Aos meus pais e aos meus avós, por assegurarem que este sonho se pudesse realizar.

Aos meus amigos, que foram a minha família em Coimbra e que os levo para sempre.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sung Hyuna, Ferlay Jacques, Laversanne Mathieu et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 Feb 4; 0:1–41.
2. Miyazaki J, Nishiyama H. Epidemiology of urothelial carcinoma. *International Journal of Urology.* 2017; 24, 730-734.
3. Dobruch J, Daneshmand S, Fisch M, Lotan Y, Noon AP, Resnick MJ, et al. Gender and Bladder Cancer: A Collaborative Review of Etiology, Biology, and Outcomes. Vol. 69, *European Urology.* Elsevier B.V. 2016; p. 300–10.
4. Lenis AT, Lec PM, Chamie K. Bladder Cancer A Review. *JAMA.* 2020; 324(19):1980-1991.
5. . Fujii Y. Prediction models for progression of non-muscle-invasive bladder cancer: A review. *International Journal of Urology,* 2018; 25, 212-218.
6. Esperto F, Pang KH, Albisinni S, Papalia R, Scarpa RM. Bladder Cancer at the time of COVID-19 Outbreak. *Int Braz J Urol.* 2020; 46(1):62–68.
7. Compérat E, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, Van Rhijn BWG, Rouprêt M, et al. Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). *EAU Guidelines.* 2020.
8. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis - A review of current methods. *Biosens Bioelectron.* 2021 Jan 15; 172: 112752.
9. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). Vol. 76, *International Journal of Surgery.* Elsevier Ltd; 2020]. p. 71–6
10. Ponto de Situação Atual em Portugal - COVID-19. DGS: Direção-Geral da Saúde; [updated 2021 Mar 30; cited 2021 Mar 31]. Available from: <https://covid19.min-saude.pt/ponto-de-situacao-atual-em-portugal/>
11. Ahmed K, Hayat S, Dasgupta P. Global challenges to urology practice during the COVID-19 pandemic. Vol. 125, *BJU International.* Blackwell Publishing Ltd. 2020; p. E5–6.
12. Ribal MJ, Cornford P, Briganti A, Knoll T, Gravas S, Babjuk M, et al. European Association of Urology Guidelines Office Rapid Reaction Group: An Organisation-wide Collaborative Effort to Adapt the European Association of Urology Guidelines Recommendations to the Coronavirus Disease 2019 Era. Vol. 78, *European Urology.* 2020 Jul 1;78(1):21–8.

13. Non-muscle-invasive Bladder Cancer Recommendations from the EAU NMIBC Guidelines Panel applicable during the COVID-19 pandemic Diagnosis. EAU Guidelines. 2020

14. . Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. Vol. 65, Ageing Research Reviews. Elsevier Ireland Ltd. 2021; p. 101205.