

Schistosomose *haematobium* e carcinoma da bexiga: Análise retrospectiva de 145 doentes internados no Serviço de Urologia do Hospital Américo Boavida em Luanda

Schistosomiasis haematobium and bladder cancer: Retrospective analysis of 145 patients admitted to the Urology Department at the Américo Boavida Hospital, Luanda

Autores:

Júlio Santos^{1,2}, Jacinta Chaves², Manuel Videira², Mónica Botelho³, José Manuel Costa³, Jorge Oliveira⁴, Lúcio Lara Santos^{4,5}

Instituições:

¹Clínica Sagrada Esperança, Luanda, Angola
²Serviço de Urologia do Hospital Américo Boavida, Luanda, Angola
³Centro de Imunologia e Biologia Parasitária, INSA, Porto, Portugal
⁴Instituto Português de Oncologia, Porto, Portugal
⁵Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal

Correspondência:

Lúcio Lara Santos
 Instituto Português de Oncologia
 Rua Dr. António Bernardino de Almeida,
 4200-072 Porto, Portugal
 E-mail: llarasantos@gmail.com

Data de Submissão: 24 de Agosto de 2011 | Data de Aceitação: 14 de Novembro de 2011

Resumo

Introdução: Estudar as características epidemiológicas, clínicas e patológicas dos doentes com o diagnóstico de neoplasia maligna da bexiga internados no Serviço de Urologia do Hospital Américo Boavida em Luanda (HAB) e a eventual coexistência com a infecção por *schistosoma haematobium*.

Materiais e Métodos: Estudo retrospectivo de 145 doentes com o diagnóstico de neoplasia maligna da bexiga admitidos e tratados de Janeiro de 2006 a Dezembro de 2009.

Resultados: Na série estudada 102 doentes eram do sexo feminino e 43 do sexo masculino. A idade mediana foi de 47 anos (mínimo 15 anos e máximo 75 anos). A hematúria associada à cistalgia, disúria e anemia foram os sinais e sintomas mais referidos. 48% dos doentes tinham tido contacto com água potencialmente contaminada com *schistosoma haematobium*, tendo sido comprovada a existência de *schistosoma haematobium* em 48,9% dos doentes. Foi realizada biopsia em 107 doentes, 12 dos quais apresentavam papilomas uroteliais e 95 de carcinomas da bexiga. O carcinoma espinocelular da bexiga ocorreu

em 58,8% dos casos. Na sua maioria, os doentes tinham neoplasias localmente avançadas, disseminada ou não tinham condições clínicas para suportarem tratamento cirúrgico radical.

Conclusões: O *schistosoma haematobium* coexiste na maioria dos casos de cancro da bexiga admitidos no HAB em Luanda - Angola. A associação observada e o estágio avançado da doença oncológica no momento do diagnóstico implica ações para o controlo desta endemia e de diagnóstico precoce do cancro da bexiga.

Palavras-chave: Cancro, bexiga, *Schistosoma Haematobium*, Angola.

Abstract

Aims: To study the epidemiological, clinical and pathological characteristics of patients with bladder neoplasm admitted in the Urology Department at Américo Boavida Hospital, Luanda (ABH) and the coexistence of *Schistosoma haematobium* infection.

Material and Methods: A retrospective study of 145 patients with bladder neoplasm admitted and treated in January 2006 to December, 2009.

Results: In the series, 102 patients were women and 43 men. The median age was 47 years (15-75 years). Hematuria, cystalgia, dysuria, and anemia were the most reported signs and symptoms and 48% of patients had previously contact with contaminated water. *Schistosoma haematobium* was observed in 48.9% of patients. In 107 patients, after pathological confirmation, 12 were urothelial papilloma and 95 were bladder cancer. Squamous cell carcinoma of the bladder occurred in 58.8% cases. Most of the patients had locally advanced cancer disease, disseminated or performance status, were unable to achieve a radical surgery.

Conclusions: *Schistosoma haematobium* coexist in most cases of carcinoma of the bladder in ABH, Luanda - Angola. The advanced stage of malignancy at diagnosis requires actions to control this endemic disease and early diagnosis of bladder cancer.

Keywords: Bladder, cancer, *Schistosoma Haematobium*, Angola.

Introdução

A *schistosomose haematobium* é endémica em várias regiões de África e do Médio Oriente, incluindo Israel, Egipto, Síria, Iraque e Irão (figura 1). O *schistosoma haematobium* é um parasita cujo desenvolvimento ocorre em duas fases: uma no organismo humano (o hospedeiro definitivo) e outra no interior de um caracol (*Bulinus* – hospedeiro intermediário) este caracol vive em pequenas porções de águas paradas ou de fraca corrente, e neste é o local onde ocorre a infecção de humanos¹. As pessoas que necessitam de água doce dos rios para beber, cozinhar, produzir alimentos, lavar a roupa e tomar banho, podem estar em risco de serem infectados pelo *schistosoma haematobium* uma vez que as cercárias podem penetrar na pele nua e intacta que está dentro da água. Já no homem, as cercárias alcançam a corrente sanguínea, passando pelos pulmões, coração até chegar ao plexo sanguíneo da bexiga. Este parasita induz irritação crónica e inflamação na bexiga e pode promover condições para o aparecimento de lesões pré-malignas, e a transformação maligna do urotélio^{1,2}. Existem evidências epidemiológicas que sugerem a associação entre a infecção por *schistosoma haematobium* e o aparecimento do cancro da bexiga^{1,2}. Recentemente Botelho MC e colaboradores demonstraram que células uroteliais normais, quando expostas ao antígeno total

deste parasita, aumentavam a sua taxa de proliferação, e que em modelos murinos, bexigas expostas ao mesmo antígeno desenvolvem lesões displásicas, sugerindo que este antígeno pode estar associado ao processo de cancerização^{3,4}.



Figura 1) Distribuição do *Schistosoma haematobium* (Angola é um país com elevada prevalência)



Figura 2) Ovo de *Schistosoma haematobium*

O grau de infecção pelo *schistosoma haematobium* tem aparentemente um papel importante na indução de diferentes tipos de carcinoma da bexiga. O carcinoma espinocelular está geralmente associado a uma carga parasitária moderada a alta, enquanto o carcinoma urotelial ocorre mais frequentemente em áreas associadas a menores taxas de infecção⁵. Apesar das suas consequências, esta doença tropical é hoje, infelizmente, uma das doenças tropicais negligenciadas⁶. Figueiredo J e colaboradores ao estudarem 300 indivíduos provenientes de uma região de Angola onde a *schistosomose haematobium* é endémica verificaram que 71,7% encontravam-se infectados⁷. Luanda e os agrupamentos populacionais limítrofes têm elevada prevalência de *schistosoma haematobium*, sendo por isso espetável que o carcinoma da bexiga, diagnosticado nesta região, esteja maioritariamente associado à infecção dos doentes por este parasita. Para avaliar esta hipótese e definir um plano de acção, decidiu-se estudar as características epidemiológicas, clínicas, patológicas e estágio da doença dos casos admitidos no Serviço de Urologia do Hospital Américo Boavida de 2005 a 2009, com o diagnóstico de neoplasia da bexiga.

Material e Métodos

De acordo com o registo de doentes internados do Serviço de Urologia do Hospital Américo Boavida em Luanda, entre Janeiro de 2005 e Dezembro de 2009, foram internados 1882 doentes, dos quais 145 (7,7%) com a suspeita clínica de neoplasia da bexiga. Após a obtenção de autorização por parte das autoridades hospitalares e da comissão de ética, e através de análise de informação registada nos processos clínicos, avaliaram-se, retrospectivamente as características epidemiológicas, clínicas, anatomo-patológicas, estágio da doença, tratamento realizado e a evolução destes doentes. As variáveis sexo, idade, residência, naturalidade, factores de risco, sintomas e sinais, diagnóstico histológico, exames auxiliares de diagnóstico realizados, complicações associadas à doença, tratamento médico e cirúrgico, tempo de internamento e estado no momento da alta, foram objecto de registo em formulário específico. A classificação histológica, estágio e tratamento foi realizado de acordo com as recomendações da Associação Europeia de Urologia^{8,9}. A análise dos dados foi feita utilizando o programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versão 17.0[®]. As variáveis estudadas foram apresentadas em tabelas de frequências e histogramas. Para estudar a associação entre o género (f/m) e variáveis categóricas estudadas utilizou-se o teste do Qui-Quadrado. A comparação da média de idade, por género, foi realizada com recurso à análise de variância simples. A análise estatística teve em conta um nível de significância inferior a 0,05.

Resultados

No Serviço de Urologia do Hospital Américo Boavida em Luanda são internados cerca de 30 doentes com carcinoma da bexiga por ano. Dos 145 doentes com suspeita clínica de carcinoma da bexiga estudados,

102 (70%) eram do sexo feminino e 43 (30%) do sexo masculino sendo a relação homem:mulher de 1:2,3. A idade mediana foi de 47 anos (mínimo 15 anos e máximo 75 anos) (figura 3). A distribuição por grupos etários e a média de idades, segundo o género, foi sobreponível não havendo diferenças estatisticamente significativas. Não observámos diferenças significativas nas variáveis epidemiológicas e clínico-patológicas estudadas, no estágio da doença, na terapêutica realizada e na evolução clínica, quando comparámos os diversos grupos etários e o género (f/m). Em relação a factores de risco verificou-se que 71 (48%) doentes tinham tido contacto com água potencialmente contaminada com *schistosoma haematobium*. A tabela I apresenta o resumo de dados relativos às variáveis clínicas e patológicas estudadas. A hematúria associada à cistalgia, disúria e anemia foram os sinais e sintomas mais frequentemente referidos e motivo de internamento em ambos os sexos. A ecografia pélvica e a cistoscopia foram os exames auxiliares de diagnóstico mais vezes utilizados. Apenas em 107 (73,7%) doentes da amostra foi possível obter a caracterização histológica da neoplasia da bexiga. Foram diagnosticados 12 papilomas uroteliais e 95 de carcinomas da bexiga. O tipo histológico mais frequente foi o carcinoma espinocelular da bexiga em 63 (58,8%) casos. Nos doentes em que não foi realizada biopsia, o diagnóstico de neoplasia da bexiga foi obtido com recurso à citologia urinária aliada a exames de imagem e história clínica, estes doentes tinham doença avançada, complicações e mau estado geral.

Comprovou-se a existência de *schistosoma haematobium* em 71 (48,9%) doentes da amostra. Destes, em 6 doentes foram observados ovos do parasita na urina, em 25 doentes os ovos foram observados na mucosa vesical durante a cistoscopia e nos restantes 40 doentes existiam ovos de *schistosoma haematobium* nas peças cirúrgicas e nas biopsias realizadas para confirmar o diagnóstico de carcinoma da bexiga.

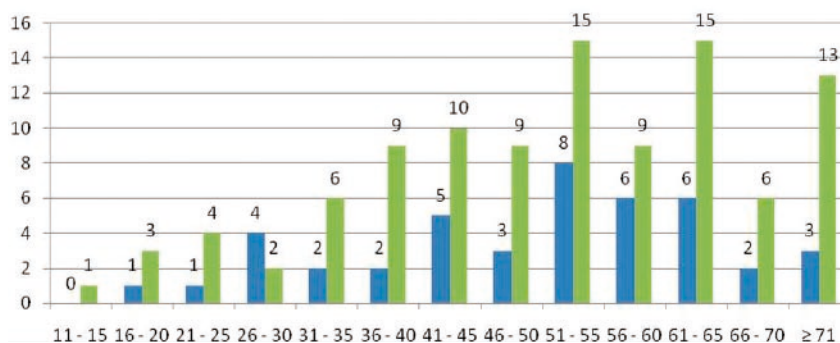


Tabela I) Perfil de resistência dos microorganismos produtores de ESBL

Na sua maioria, os doentes tinham neoplasias localmente avançadas (T3/T4) ou não tinham condições clínicas para suportarem tratamento cirúrgico radical. Assim, apenas 5 (3,4%) doentes foram submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa (3 – ressecções trans-uretrais e 2 cistectomias parciais). Dezoito doentes foram submetidos a tratamento cirúrgico das complicações e os restantes 122 doentes tiveram tratamento paliativo. Dos doentes avaliados, 5 (3,4%) tiveram alta livres de doença, 53 (36,5%) mantiveram cuidados paliativos e 77 (53,1%) faleceram durante o internamento.

Variável	Nº de casos	Porcentagem
Género*		
Masculino	43	29,6%
Feminino	102	70,4%
Factores de Risco*		
Contacto com água contaminada com <i>Schistosoma haematobium</i>	71	48,8%
Tabagismo	44	30,3%
Indústria de Risco	11	7,5%
Desconhecido	19	13,1%
Sintomatologia Dominante*		
Hematúria	132	91,0%
Cistalgia	101	69,6%
Piúria	90	62,0%
Distúria	80	55,1%
Retenção urinária aguda	30	20,6%
Meios auxiliares de Diagnóstico*		
Ecografia abdomino-pélvica	131	90,3%
Cistoscopia com biópsia	123	84,8%
Raio-X da bacia	110	75,8%
Urografia intravenosa	21	14,4%
TC abdomino-pélvica	20	13,7%
Complicações associadas*		
Anemia	138	95,1%
Insuficiência renal aguda	33	22,7%
Sépsis (urinária)	15	10,3%
Hidronefrose	13	8,9%
Fístula vesico-cutânea	3	2,0%
Fístula vesico vaginal	1	0,6%
Tipos histológicos**		
Papiloma urotelial	12	11,2%
Carcinoma papilar de baixo grau	9	8,4%
Carcinoma <i>in situ</i>	4	3,7%
Carcinoma invasor espinocelular	63	58,8%
Adenocarcinoma invasor	18	16,8%
Outras neoplasia malignas invasoras	1	0,9%

Tabela I) Variáveis epidemiológicas, clínico-patológicas e terapêuticas

* em relação aos 145 doentes;

** em relação as 107 doentes em que foi possível realizar biópsia.

Discussão

O presente estudo pretendeu avaliar o perfil dos doentes com cancro da bexiga admitidos e tratados no Serviço de Urologia do Hospital Américo Boavida em Luanda – Angola, a sua eventual associação à infecção por *Schistosoma haematobium* e em função dos resultados definir linhas de acção.

O pico de incidência de cancro de bexiga, nos países ocidentais ocorre na sexta ou sétima década de vida e apenas 12% dos casos ocorrem em pessoas com menos de 50 anos¹⁰⁻¹². O tipo histológico predominante é o carcinoma urotelial e o tabagismo está associado ao processo de desenvolvimento de cancro da bexiga. Contrastando com estes dados nos países em que a *Schistosoma haematobium* é endémica, a idade média dos casos de cancro da bexiga varia entre os 40 e 49 anos^{2,13-15}. Em relação ao género, a relação homem:mulher nesses países, varia entre 4:1 e 5,9:1, sendo esta relação explicada pelo facto de nas áreas rurais a via de infecção ocorrer através do contacto com águas infectadas, durante as actividades agrícolas, sendo estas, normalmente, realizadas por homens¹⁶. Observámos que a idade mediana na série estudada é semelhante à descrita para áreas de elevada prevalência de *Schistosoma haematobium* porém a relação homem:mulher diverge dos dados publicados, uma vez que o género feminino é prevalente. Esta diferença pode ser explicada pelo facto de que em Angola, a população economicamente activa e que se dedica à actividade agrícola ser maioritariamente do sexo feminino¹⁷. Corroborando esta hipótese Figueiredo J e colaboradores verificam que a infecção por *Schistosoma haematobium* em indivíduos que viviam na região de Luanda era mais frequente em jovens e na população feminina⁷. Este estudo permitiu demonstrar a coexistência da infecção por *Schistosoma haematobium* numa elevada percentagem dos doentes admitidos com a suspeita clínica de cancro da bexiga (48,9%). Adicionalmente, o facto de o tipo histológico mais frequentemente observado ser o carcinoma espinocelular, realça a importância desta endemia na génese do cancro da bexiga na população admitida e tratada no Hospital Américo Boavida. O tratamento cirúrgico é eficaz quando a neoplasia é restrita à bexiga. Porém na amostra estudada, os doentes na sua maioria tinham tumores localmente avançados e associados a complicações importantes, sendo apenas possível tratamento paliativo, o estágio da doença no momento do diagnóstico foi responsável pela elevada taxa de mortalidade observada.

Este cenário sublinha a necessidade de acções de prevenção primária, onde o tratamento precoce da infecção é capital, bem como o diagnóstico precoce da doença oncológica.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de 206 milhões de pessoas estão infectadas com parasitas do género *Schistosoma* (dos quais 120 milhões têm sintomas e cerca de 20 milhões têm sequelas graves) e mais de 600 milhões de pessoas vivem em áreas endémicas¹⁸.

Locais sentinelas, como por exemplo a determinação da taxa de infecção na população escolar em áreas de risco, tem se revelado uma metodologia importante na definição da dimensão do problema nas regiões estudadas¹⁹⁻²¹. A prevalência da infecção por *Schistosoma haematobium* na população escolar em distintas localidades da província de Luanda variou entre os 30% e os 45%²².

Desde 1980, o praziquantel tornou-se disponível e demonstrou ser uma droga eficaz na luta contra o *Schistosoma haematobium*. Este medicamento tem efeitos adversos mínimos e baixo custo, sendo por esse motivo um instrumento útil em programas de saúde pública que visem o controlo desta doença²³. O Ministério de Saúde de Angola tem um programa nacional de controlo da *Schistosomose*. Adicionalmente, projectos de educação, formação e investigação estão em curso envolvendo instituições médicas e de ensino^{17,22,24}. No entanto este estudo aponta para a necessidade de monitorizar os programas referidos avaliando a sua eficácia e a definição de um protocolo de diagnóstico precoce de cancro da bexiga onde acções bem estabelecidas devem acontecer de imediato perante o diagnóstico de hematuria. A experiência internacional advoga que nestas actividades sejam envolvidos a população, as autoridades de saúde, o governo, as universidades e a iniciativa privada no sentido de maximizar o sucesso.

Conclusão

A análise retrospectiva realizada, sugere a existência de uma relação entre a infecção por *Schistosoma haematobium* e o desenvolvimento de carcinoma da bexiga em Luanda - Angola. O estágio avançado da doença oncológica no momento do diagnóstico acentua a necessidade de uma acção coordenada para o controlo desta endemia e de diagnóstico precoce da infecção e da doença oncológica vesical co-relacionada.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Dr. Rui Pinto, Dr. Peter Mikaelov e ao Professor Doutor Carlos Mariano pelo apoio dado durante a realização deste estudo.

Bibliografia

1. Gryseels B, Polman K, Clerinx J, Kestens L. Human schistosomiasis. *Lancet* 2006;368:1106-18.

2. Mostafa MH, Sheweita SA, O'Connor PJ. Relationship between schistosomiasis and bladder cancer. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:97-111.
3. Botelho MC, Machado JC, da Costa JM. *Schistosoma haematobium* and bladder cancer: what lies beneath? *Virulence* 2010;1:84-7.
4. Botelho MC, Soares R, Vale N, et al. *Schistosoma haematobium*: identification of new estrogenic molecules with estradiol antagonistic activity and ability to inactivate estrogen receptor in mammalian cells. *Exp Parasitol* 2010;126: 526-35.
5. Koraitim NM, Metwalli NE, Atta MA, El-Sadr AA. Changing age incidence and pathological types of *Schistosoma*-associated bladder carcinoma. *J Urol* 1995;154:1714-16.
6. Sturrock HJ, Picon D, Sabasio A, et al. Integrated mapping of neglected tropical diseases: epidemiological findings and control implications for northern Bahr-el-Ghazal State, Southern Sudan. *PLoS Negl Trop Dis* 2009;27:537.
7. Figueiredo JC. Contribuição para o estudo da epidemiologia e morbidade da *Schistosomose* vesical na população adulta de Angola: províncias de Luanda Bengo e Kwanza Sul. Universidade Nova de Lisboa, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, 2008.
8. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. *Eur Urol* 2011;59:1009-18.
9. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. European Association of Urology guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol* 2011;59:997-08.
10. Vecchia C, Nagri B, D'Avanzo B, Savoldelli R, Franceschi S. Genital and urinary tract diseases and bladder cancer. *Cancer Res* 1991;51:629-31.
11. Afonso J, Santos LL, Amaro T, Lobo F, Longatto-Filho A. The aggressiveness of urothelial carcinoma depends to a large extent on lymphovascular invasion: the prognostic contribution of related molecular markers. *Histopathology* 2009;55:514-24.
12. Afonso J, Longatto-Filho A, Baltazar F, et al. CD147 overexpression allows an accurate discrimination of bladder cancer patients' prognosis. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37:811-17.
13. Salem S, Mitchell RE, El-Alim El-Dorey A, Smith JA, Barocas DA. Successful control of schistosomiasis and the changing epidemiology of bladder cancer in Egypt. *BJU Int* 2011;107:206-11.
14. Al-Adnani M S, Saleh KM. Schistosomiasis and bladder cancer in southern Iraq. *J Trop Med Hyg* 1983;86:93-97.

- ¹⁵ Bolkainy M N, Mokhtar M, Ghonim MA, Hussein MH. The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. *Cancer* 1981;48:2643-48.
- ¹⁶ Aboul-Nasr AL, Boutrous SG, Hussien MH. Egypt: Cairo Metropolitan Cancer Registry, 1978-1979. IARC Sci Publ 1986;75:37-41.
- ¹⁷ Klaveren M, Tijdens K, Hughie-Williams M, Martin NR. Visão Geral do Trabalho e Emprego das Mulheres em Angola. Universidade de Amesterdão / Instituto de Estudos Avançados sobre o Trabalho de Amesterdão (AIAS). Disponível em: www.uva.nl/aias.
- ¹⁸ WHO: Identification of high-risk communities for control of schistosomiasis in Africa: A multicomunity study. In: Social and Economic Research Reports TAR/SER/PRS. Geneva: WHO; 1995:83.
- ¹⁹ Koukounari A, Toure S, Donnelly CA, et al. Integrated monitoring and evaluation and environmental risk factors for urogenital schistosomiasis and active trachoma in Burkina Faso before preventative chemotherapy using sentinel sites. *BMC Infect Dis* 2011;11:191.
- ²⁰ Kihara J, Mwandawiro C, Waweru B, Gitonga CW, Brooker S. Preparing for national school-based deworming in Kenya: the validation and large-scale distribution of school questionnaires with urinary schistosomiasis. *Trop Med Int Health* 2011;18:1365-56.
- ²¹ Liao CW, Sukati H, Nara T, et al. Prevalence of Schistosoma haematobium Infection among Schoolchildren in Remote Areas Devoid of Sanitation in Northwestern Swaziland, Southern Africa. *Jpn J Infect Dis* 2011;64:322-6.
- ²² Maghema TN. Signs, meanings and actions associated to Haematobium Schistosomiasis in Sasacaria, Bengo - Angola (Dissertação de Mestrado). Centro de Pesquisas René Racheau, Fundação Oswaldo Cruz. CDD, 22. ed. - 616.963, 2005.
- ²³ Doenhoff MJ, Hagan P, Cioli D, et al. Praziquantel: its use in control of schistosomiasis in sub-Saharan Africa and current research needs. *Parasitology* 2009;136:1825-35.
- ²⁴ Botelho MC, Machado JC, Brindley PJ, Correia da Costa JM. Targeting molecular signaling pathways of Schistosoma haematobium infection in bladder cancer. *Virulence* 2011;2:267-79.