

# Doenças parasitárias como fatores de risco para o desenvolvimento de câncer

## *Parasitic diseases as risk factors for the development of cancer*

Brayan Jonas Mano-Sousa <sup>1,2</sup>; Letícia Maria Silva Gomes <sup>2</sup>; Haendel Gonçalves Nogueira Oliveira Busatti <sup>2</sup>.

### RESUMO

O câncer é um importante problema de saúde pública com distribuição mundial. Embora pouco se saiba sobre a causa específica dos tumores, os fatores de risco são bem conhecidos, entre eles se destacam as doenças parasitárias. Este trabalho teve como objetivo compreender a relação das doenças parasitárias e o câncer. Realizou-se um estudo qualitativo, centrado em artigos publicados em periódicos indexados nos bancos de dados do Scielo, Lilacs, PubMed, CellPress e Google Acadêmico, utilizando-se diversas combinações de palavra-chave e de preferência artigos publicados entre 2000 e 2017. Os dados epidemiológicos foram obtidos nos sites do DATASUS e World Health Organization (WHO), e os dados populacionais no Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). A leishmaniose está associada a diversos tipos de neoplasias, como linfomas, câncer epidermoide, tumores na laringe e síndrome mielodisplásica. A malária está correlacionada principalmente com Linfoma de Burkitt. A teníase e toxoplasmose estão associadas com câncer cerebral. A análise de autópsias e os estudos de casos reportados e controles, patológicos e epidemiológicos têm confirmado a hipótese de que as doenças parasitárias são carcinogênicas e, portanto, são fatores de risco para o desenvolvimento de câncer.

**Palavras-chave:** Leishmaniose; Malária; Teníase; Toxoplasmose; Epidemiologia.

<sup>1</sup> Universidade Federal de São João del Rei, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - Divinópolis - MG - Brasil.

<sup>2</sup> Universidade de Itaúna, Faculdade de Farmácia - Divinópolis - MG - Brasil.

### Instituição:

Universidade de Itaúna, Faculdade de Farmácia - Divinópolis - MG - Brasil.

### \* Autor Correspondente:

Brayan Jonas Mano-Sousa  
E-mail: brayanmano@live.com

Recebido em: 17/05/2019.

Aprovado em: 28/08/2019.

## ABSTRACT

Cancer is an important public health problem worldwide. Although little is known about the specific cause of tumors, the risk factors are well known, among them are parasitic diseases. This work aimed to understand the relationship between parasitic diseases and cancer. The qualitative study was centered on articles published in periodicals indexed in the databases of Scielo, Lilacs, PubMed, CellPress and Google Scholar, using several combinations of keywords and, using preference, articles published between 2000 and 2017. Epidemiological data were obtained from the DATASUS and World Health Organization (WHO) websites, and the population data from Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Leishmaniasis is associated with several types of neoplasms, such as lymphomas, squamous cell cancer, laryngeal tumors and myelodysplastic syndrome. Malaria is mainly correlated with Burkett's Lymphoma. Taenia infection and toxoplasmosis is associated with brain cancer. The analysis of autopsies and the reported case studies and controls, pathological and epidemiological have confirmed the hypothesis that parasitic diseases are carcinogenic and, therefore, are risk factors for the development of cancer.

**Keywords:** Leishmania; Malaria; Taeniasis; Toxoplasmosis.

## INTRODUÇÃO

As doenças sempre estiveram presentes na evolução humana, ora ligado ao misticismo, ora relacionado com o ambiente e o organismo. Com o avanço do conhecimento, ficou evidenciado que as doenças podem ser desencadeadas devido ao ambiente social, econômico e político, defeitos genéticos e biológicos e, também, por micro-organismos e parasitas.<sup>1</sup>

Após a revolução industrial, houve um processo de grande modificação nos padrões de vida e, principalmente, no processo de saúde-doença no mundo. Tal modificação, foi denominada por Omran, em 1971, como transição epidemiológica. A transição epidemiológica foi caracterizada pela mudança no perfil de mortalidade com diminuição da taxa de doenças infecciosas e aumento concomitante da taxa de doenças crônico-degenerativas, especialmente o câncer. Compreender o perfil epidemiológico está se tornando cada vez mais difícil e de complexo entendimento, em função do aparecimento de novas doenças e o ressurgimento de antigos agravos à saúde, como as doenças parasitárias.<sup>2-4</sup>

O câncer é um importante problema de saúde pública, tanto em países emergentes, como em países desenvolvidos, sendo responsável por 8,8 milhões de óbitos em 2015, representando cerca de 16% de todas as causas de morte no mundo.<sup>5</sup> Embora as maiores taxas de incidência de câncer sejam encontradas nos países desenvolvidos, mais da metade dos casos são diagnosticados nos países emergentes. Apesar do grande avanço do conhecimento, ainda pouco se sabe sobre as causas específicas dos tumores, mas os fatores de risco que contribuem para o seu desenvolvimento são bastante conhecidos.<sup>4,6,7</sup>

Uma variedade de fatores tem sido identificada como carcinogênicos. Entre eles, muitos agentes biológicos são

considerados e estudados como fatores de desencadeamento e causas de câncer em humanos.<sup>8</sup> De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), 25% dos diagnósticos de câncer são atribuídos às doenças infecciosas.<sup>9</sup> Dessa forma, alguns autores têm associado e destacado os parasitas como a patogênese do câncer humano.<sup>7,8,10</sup>

As doenças parasitárias apresentam uma extensa distribuição geográfica e ocorrem com maior intensidade nos países emergentes, em virtude das precárias condições sanitárias, de moradia e das deficiências alimentares. A OMS estima que 14% da população mundial está infectada por doenças parasitárias.<sup>11</sup> No Brasil, a prevalência de doenças parasitárias é considerada alta, observando-se um maior índice nas populações de baixo nível socioeconômico.<sup>12-14</sup>

Os recentes avanços em biologia e bioquímica molecular têm tido papel crucial e significativo para elucidar a relação entre os agentes infecciosos e o câncer, além de fornecer a base molecular do processo de carcinogênese. Os processos infecciosos podem, em geral, iniciar ou promover a carcinogênese por três mecanismos: (1) inflamação crônica: devido a prolongar a persistência do agente infeccioso no hospedeiro com produção de radicais reativos oxigenados e radicais reativos nitrogenados que possuem potencial de danificar o genoma; (2) o adionamento de ativos oncogênicos nos genomas do hospedeiro, esse mecanismo está particularmente com vírus oncogênicos, como o vírus de Hepatite B e C e; (3) a capacidade de reduzir a *immunosurveillance* como resultado de uma imunossupressão.<sup>15</sup>

Nesse contexto, o objetivo desse trabalho é compreender as doenças parasitárias esquistossomose, leishmaniose, malária, teníase e cisticercose, e toxoplasmose como fatores de risco para o desenvolvimento de câncer.

## METODOLOGIA

O trabalho trata-se de um estudo qualitativo, de revisão narrativa, em que se realizou um levantamento bibliográfico centrado em artigos publicados em periódicos científicos indexados nos bancos de dados *CellPress*, *Lilacs*, Google Acadêmico, *PubMed* e o *Scielo*. Foram utilizados, preferencialmente, artigos publicados entre 2000 e 2017. Para a busca dos artigos foram utilizadas, em diversas combinações, as seguintes palavras-chave: câncer, *cancer*, epidemiologia, *epidemiology*, neoplasia, infecção parasitária, *parasitic infection*, parasitas, *parasite*, malária, *malaria*, *Plasmodium*, toxoplasmose, *toxoplasmosis*, teníase, cisticercose, *Taenia solium*, neurocisticercose, *neurocysticercosis*, leishmaniose, *Leishmania*, *leishmaniasis*, linfoma, *lymphoma*, carcinoma hepatocelular, *hepatocellular carcinoma*, ciclo biológico e *life cycle*.

Adicionalmente, foi realizado um levantamento epidemiológico de casos confirmados e calculado a incidência, no período de 2010 a 2015, baseando-se no site do DATASUS e *World Health Organization* (WHO) para as doenças: esquistossomose, leishmaniose visceral e tegumentar, e a malária. O site do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) foi utilizado para o levantamento populacional brasileiro no mesmo período.

O cálculo de incidência, por 100.000 habitantes, para a leishmaniose foi feito com a seguinte fórmula:

Para a Malária, o cálculo de incidência, por 10.000 habitantes, e foi realizado pela fórmula:

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O câncer é uma manifestação caracterizada como uma proliferação anormal e descontrolada das células do organismo, sendo considerada a segunda maior causa de morte no mundo. Estima-se que o câncer gere um custo mundial econômico total de 1,16 trilhões de dólares ao ano.<sup>16</sup> De acordo com as evidências atuais, entre 30 a 50% das mortes de câncer podem ser prevenidas, apenas modificando e evitando a exposição significativa a fatores carcinogênicos, que incluem o hábito de fumar, o consumo de álcool, produtos químicos, radiação e o tratamento aos agentes infecciosos.<sup>16,17</sup>

$$\text{Incidência} = \frac{\text{Número de casos confirmados}}{\text{População total no mesmo ano}} \times 100.000$$

Foram diagnosticados 14,1 milhões de novos casos de câncer no mundo, cerca de 3,52 milhões estão correlacionados

$$\text{Incidência} = \frac{\text{Número de casos confirmados}}{\text{População total no mesmo ano}} \times 10.000$$

com as doenças infecciosas em 2012. Atualmente mais de 32,6 milhões de pessoas convivem com a doença no mundo, sendo a maior parte nos países em desenvolvimento, pois estima-se que cerca de 65% das mortes e 48% da prevalência de câncer encontram-se nessas regiões. A incidência de câncer é 25% maior em homens do que no sexo feminino. Em termos de mortalidade, as taxas são 15% mais altas nas regiões mais desenvolvidas do que nos países emergentes nos homens e 8% mais altas nas mulheres.<sup>18</sup>

Ao contrário do observado nos países desenvolvidos, a transição epidemiológica ainda não está totalmente completa

nos países subdesenvolvidos, pois observa-se aumento das doenças crônico-degenerativas, enquanto a frequência de doenças infecciosas e de doenças transmissíveis por vetores biológicos ainda permanecem elevadas.<sup>3,4</sup>

A clássica tríade epidemiológica é indispensável para ocorrer a infecção parasitária: as condições do hospedeiro, o parasito e o meio ambiente. Em relação ao hospedeiro os fatores interferentes são idade, estado nutricional, imunológico, fatores genéticos, culturais, comportamentais e profissionais. Para o lado do parasito, a resistência ao sistema imune do indivíduo, os mecanismos de escape vinculados às transformações imunológicas e bioquímicas são verificados ao longo do ciclo de cada parasito e os vetores. As condições ambientais associadas a esses fatores irão definir a ocorrência dessas infecções. É interessante ressaltar que as interações observadas nas doenças infecciosas também estão presentes em doenças não infecciosas. Ainda que as doenças não infecciosas sejam de origem genética, o seu desenvolvimento é resultante de interações genéticas e fatores ambientais.<sup>19,20</sup>

A OMS propôs recentemente a denominação “doenças negligenciadas”, referindo-se àquelas enfermidades que apresentam maior ocorrência e são mais negligenciadas nos países em desenvolvimento. Essa denominação representa uma evolução ao determinismo geográfico relacionado ao termo “doenças tropicais”, pois contempla as dimensões de desenvolvimento social, político e econômico do país.<sup>21</sup>

As doenças negligenciadas têm características em comum como: endemicidade elevada nas áreas rurais e urbanas menos favorecidas, além do baixo investimento em pesquisas para o desenvolvimento de novos fármacos. Nesse sentido, essas doenças não apenas ocorrem com mais frequência em regiões empobrecidas, como também são condições promotoras de pobreza. Isso sinaliza que o combate a essas enfermidades é essencial para o cumprimento dos objetivos de desenvolvimento da Organização das Nações Unidas (ONU) para o milênio.<sup>22</sup>

As doenças negligenciadas representam um grande problema de saúde pública, particularmente, nos países subdesenvolvidos onde se apresentam bastante disseminadas e com alta prevalência.<sup>23</sup> O Ministério da Saúde Brasileiro (MS) define que as doenças negligenciadas são as que não só prevalecem em condições de pobreza, como também contribuem para a manutenção do quadro de desigualdade, já que representam forte entrave ao desenvolvimento dos países.<sup>24</sup>

Segundo a OMS, mais de um bilhão de pessoas estão infectadas por alguma doença parasitária e mais milhões de pessoas irão sofrer de alguma infecção.<sup>11</sup> Segundo Morel (2006),<sup>21</sup> as doenças negligenciadas persistem por três tipos de falhas: a da ciência (conhecimento insuficiente), de mercado (custo elevado) ou de saúde pública (planejamento deficiente), podendo estar em conjunto ou não.<sup>21</sup>

Nos países emergentes, a ausência ou as péssimas condições de saneamento básico associada a horríveis práticas de higiene e o pouco investimento em educação sanitária e atendimento médico favorecem os principais mecanismos de transmissão das enteroparasitoses e, ainda, produzem uma incidência significativa nesses países.<sup>12,13</sup> De acordo com a OMS, 42% da população mundial não teve acesso a instalações sanitárias adequadas em 2015.<sup>25</sup>

Na literatura, encontram-se evidências para a associação entre as doenças infecciosas, doenças parasitárias e neoplasias.<sup>26-31</sup> Existem evidências substanciais de que a inflamação pode ter um papel direto na carcinogênese. A indução da inflamação crônica é proposta como o mecanismo de ação pelo qual os parasitas aumentam o risco de desenvolver

o câncer. Durante a inflamação crônica pode ocorrer danos ao ácido desoxirribonucleico (DNA) podendo resultar em uma interação de radicais livres com moléculas intracelulares e, assim, propiciando a formação endógena de carcinogênicos.<sup>6,32,33</sup>

No local da inflamação, os neutrófilos, monócitos e macrófagos geram uma variedade de espécies reativas, incluindo os ânions superóxidos, peróxido de hidrogênio e o ácido nítrico. Os radicais reativos oxigenados e nitrogenados podem quebrar, diretamente, as cadeias simples ou duplas de DNA, modificar os ácidos nucleicos, lipídeos e proteínas, modular o crescimento celular e desenvolver tumores por ativação de vias de transdução de sinais.<sup>34</sup>

Tem sido sugerido que os mosquitos como vetores biológicos podem ter um papel importante para favorecer o desenvolvimento de neoplasias. Segundo Ward, Ward e Johansson (2016),<sup>35</sup> é conhecida a associação entre os mosquitos e o Linfoma de Burkitt. Também já foi demonstrado 33 agentes infecciosos que possuem associação com o câncer, sendo que 27 possuem vetores no ciclo de transmissão.<sup>35</sup> A saliva do mosquito pode causar a imunossupressão e a transmissão de agentes infecciosos, podendo ser carcinogênicos. Algumas substâncias presentes na saliva do mosquito têm a capacidade de ativar mastócitos dérmicos e induzir a resposta inflamatória local.<sup>36</sup>

De forma geral, as doenças parasitárias são frequentemente associadas à eosinofilia. As infecções por malária e piroplasmose podem ocasionar anemia hemolítica, e a infecção por *Plasmodium falciparum* pode ocasionar coagulação intravascular disseminada. A malária é considerada como um fator etiológico para o Linfoma de Burkitt do tipo endêmico. As infecções parasitárias intestinais causam deficiência de ferro e a leishmaniose pode causar pancitopenia.<sup>37</sup>

O Linfoma de Burkitt é um linfoma do tipo não Hodgkin de células B, no qual é dita como a neoplasia maligna com o crescimento mais rápido que afeta os seres humanos, podendo até duplicar de tamanho no período de 24 horas. Existem três tipos de Linfoma de Burkitt: esporádico, endêmico e associado à imunodeficiência. Os tipos variam segundo a localização geográfica e o local do corpo afetado.<sup>38</sup>

O Linfoma de Burkitt do tipo esporádico ocorre fora da África, porém é raro em países desenvolvidos, tende a afetar a parte inferior do abdome, no final do intestino delgado. O Linfoma de Burkitt do tipo endêmico é visto com maior frequência na África equatorial, onde está associado à malária e à infecção por vírus Epstein-Barr. Nesse caso, o osso facial e o maxilar são afetados com maior frequência, mas o intestino delgado, os rins, os ovários e os seios podem também estar envolvidos. E por último, pode estar relacionado à imunodeficiência está associado ao uso de medicamentos imunossupressores, como os usados para evitar a rejeição em transplantes e no tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV)/Síndrome de Imunodeficiência adquirida (AIDS).<sup>38</sup>

## LEISHMANIOSE

As leishmanioses são um grupo de doenças causadas por protozoários flagelados do gênero *Leishmania* transmitidas pela picada de flebotomíneos, na qual podem variar de úlceras localizadas a doença sistêmica. O gênero *Leishmania* agrupa mais de 20 espécies de protozoários unicelulares, digenéticos, encontradas nas formas promastigotas e amastigotas.<sup>39</sup>

A leishmaniose pode se apresentar de duas formas principais: visceral (a forma mais séria da doença) e tegumentar (na forma cutânea ou mucocutânea). A doença afeta com

mais frequência, as pessoas mais pobres e está associada à desnutrição, moradia, sistema imunológico do indivíduo e a condições sociais e econômicas. A leishmaniose também está associada a mudanças ambientais como o desmatamento, construção de barragens, sistemas de irrigação e a urbanização. Estima-se que sejam diagnosticados 1 milhão de novos casos de leishmanioses no mundo por ano.<sup>25</sup>

A principal forma de transmissão do parasita para o homem e outros hospedeiros mamíferos é através da picada de fêmeas de dípteros da família *Psychodidae*, Gênero *Lutzomyia*, conhecidos popularmente como mosquito palha.<sup>40</sup> Os cães são os principais reservatórios domésticos de *Leishmania*, sendo o principal responsável pela manutenção desse agente na área urbana. Os cães infectados, especialmente os assintomáticos, são potenciais fontes de infecções para o vetor.<sup>41</sup>

O entendimento da epidemiologia canina é essencial para o planejamento do controle de infecção humana e canina. Para isso, é importante saber a intensidade de transmissão entre os cães, a proporção dos cães em áreas de risco e a diferenciação entre os cães infectados e sadios para permitir o controle dos animais infectados.<sup>42</sup>

O ciclo biológico pode ser descrito da seguinte forma: A partir da ingestão da forma amastigota pelas fêmeas do mosquito durante o repasto sanguíneo. Esses insetos possuem o aparelho bucal curto e rígido que é capaz de dilacerar tecidos e vasos sanguíneos do hospedeiro, o que proporciona um misto de sangue, linfa e restos celulares durante a telmatofagia, que são importantes para a ingestão das formas infectantes. No hospedeiro invertebrado, o parasito se prolifera por fissão binária no intestino do inseto e se transforma em flagelado-promastigota metacíclica e que será introduzido através da picada. Ao ser introduzido no hospedeiro vertebrado, a forma promastigota é englobada por histiócitos: dentro deles, os protozoários perdem o flagelo e sofrem fissão binária, originando formas amastigotas nos fagolisossomos da célula hospedeira, onde alguns são liberados para infectar outras células, e outros juntamente com os histiócitos são ingeridos por insetos através da picada.<sup>43,44</sup>

A leishmaniose constitui-se um grave problema de saúde pública no mundo e também um importante problema veterinário.<sup>42</sup> De acordo com a OMS, mais de um bilhão de pessoas estão vivendo em áreas endêmicas de risco de infecção. Estima-se que ocorra de 700.000 a 1.000.000 de novos casos por ano e que 20.000 a 30.000 casos irão ao óbito anualmente. A leishmaniose é frequentemente encontrada em pacientes em estados imunossuprimidos por HIV, transplantes de órgãos, tumores e pacientes que fazem quimioterapia.<sup>25</sup>

A Leishmaniose Visceral (LV) é popularmente chamada de calazar, é uma zoonose que acomete os humanos, canídeos domésticos e animais silvestre, cuja a apresentação clínica varia de formas assintomáticas até o quadro clássico da parasitose. Se deixada sem tratamento, a doença é fatal em 95% dos casos dentro de 2 anos após o início da doença. O quadro clássico da parasitose é evidenciado pela presença de febre, anemia, hepatoesplenomegalia, tosse seca, leucopenia e hipergamaglobulinemia. Com a progressão da doença, outras manifestações clínicas se desenvolvem, em especial a diarreia, icterícia, vômito e o edema periférico. Esses sintomas dificultam o diagnóstico diferencial com outras patologias, retardando sua identificação.<sup>45</sup> As espécies causadoras são pertencentes ao complexo *Leishmania donovani*. No Brasil, o agente



etiológico encontrado é a *Leishmania chagasi*, espécie semelhante a *L. infantum* encontrada no Mediterrâneo e da Ásia.<sup>40</sup>

A LV é uma doença de preocupação mundial, pois é uma doença crônica grave que afeta mais de 300.000 pessoas anualmente, sendo responsável por 20 mil mortes anualmente. Estima-se que sejam diagnosticados 50 a 90 mil casos por ano em todo o mundo. A OMS afirma que 90% dos novos casos reportados em 2015 estão localizados em 7 países: Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão e no Sudão do Sul.<sup>25</sup>

No Brasil, a LV apresenta ampla distribuição geográfica, além de possuir alta letalidade, quando não iniciado o tratamento adequado em tempo hábil.<sup>46</sup> Como pode ser visto na Tabela 1, o período de 2010 a 2015 houve 22.044 casos novos confirmados no país, sendo 3.770 de casos apenas em 2015.<sup>47</sup> A pouca iniciativa de campanhas de combate ao vetor e medidas de profilaxia, a escassez de recursos e a atual falta de infraestrutura dos serviços de saúde, em especial no que concerne ao diagnóstico da infecção por *Leishmania*, na população canina e humana, tornam as atuais medidas de controle pouco efetivas.

**Tabela 1.** Casos de Leishmaniose Visceral no Brasil nos anos de 2010 a 2015.

| Ano   | Casos novos confirmados (Visceral) <sup>1</sup> | População Total Estimada <sup>2</sup> | Incidência (100.000 habitantes) |
|-------|---|---------------------------------------|---------------------------------|
| 2015  | 3770  | 204450649                             | 1,843965778                     |
| 2014  | 3731  | 202768562                             | 1,840028831                     |
| 2013  | 3470  | 201032714                             | 1,726087228                     |
| 2012  | 3267  | 193946886                             | 1,684481802                     |
| 2011  | 4105  | 192379287                             | 2,1338056                       |
| 2010  | 3701  | 190732694 <sup>3</sup>                | 1,940411957                     |
| Total | 22044   |                                       |                                 |

Fonte: <sup>1</sup> Ministério da Saúde/SVS – Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan Net (DATASUS, 2017b). <sup>2</sup> IBGE. Diretoria de Pesquisas – DPE – Coordenação de População e Indicadores Sociais (IBGE, 2017). <sup>3</sup> IBGE, Censo demográfico 2010 (IBGE, 2010).

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma enfermidade infecciosa, não contagiosa, que acomete pele e mucosas e apresenta uma cadeia complexa de transmissão, estando sujeita em uma mesma região a diversos determinantes tais como: desequilíbrio ecológico produzido pela invasão do homem aos nichos naturais da doença, variações sazonais e a susceptibilidade da população.<sup>48</sup>

Na América, são reconhecidas onze espécies dermatrópicas de *Leishmania* causadoras de doença humana e oito espécies somente em animais. No Brasil já foram identificadas 7 espécies, sendo seis do subgênero *Viannia* e uma do subgênero *Leishmania*. As três principais são *L. braziliensis*, *L. guyanensis*, *L. amazonensis*, e mais recentemente as espécies *L. lainsoni*, *L. naiffi*, *L. lindenbergi*, *L. shawi* foram identificadas em estados da região Norte e Nordeste.<sup>49</sup>

A LTA no Brasil até a 1940 estava intimamente relacionada com a penetração do homem em zonas de florestas em desbravamento, pois a derrubada de mata para o plantio, a construção de estradas, ferrovias, hidrelétricas e a implantação de povoados favoreciam o contato do homem com os reservatórios

e vetores. Na região amazônica, ainda hoje observa-se o padrão epidemiológico de transmissão no ciclo silvestre.<sup>50</sup>

A leishmaniose cutânea é a forma mais comum de leishmaniose e provoca lesões na pele, principalmente úlceras, em locais exposto do corpo, nas quais deixam cicatrizes permanentes e deficiências graves. Cerca de 95% dos casos ocorrem na América, no mediterrâneo, Oriente Médio e na Ásia, sendo a maior parte nos países Afeganistão, Argélia, Brasil, Colômbia, Irã e Síria. Estima-se que um milhão de novos casos ocorram mundialmente por ano. A leishmaniose mucocutânea é compreendida como a destruição parcial ou total da membrana da mucosa do nariz, boca e garganta. Cerca de 90% dos casos ocorrem no Brasil, Bolívia, Etiópia e Peru.<sup>25</sup>

A LTA é uma doença endêmica em vários estados brasileiros, somando 134.571 de casos confirmados entre 2010 e 2015. A incidência e o número de casos por ano no Brasil podem ser vistos através da Tabela 2.<sup>51</sup> A LTA é uma doença que preocupa os órgãos responsáveis pela saúde, principalmente pela possibilidade do desenvolvimento de lesões mutilantes envolvendo a mucosa nasal, bucal e faríngea. Em áreas endêmicas, o diagnóstico de LTA na maioria das vezes é clínico e sujeito a erros que podem ser reduzidos com auxílio de métodos parasitológicos e imunológicos.<sup>52</sup> Atualmente, é adotado um programa de controle da leishmaniose centrado nas seguintes medidas: diminuir a densidade populacional do vetor, identificação e o sacrifício dos cães infectados, e o tratamento das pessoas doentes.<sup>53</sup>

**Tabela 2.** Casos de Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil nos anos de 2010 a 2015.

| Ano   | Casos confirmados (Americana) <sup>1</sup> | População Total Estimada <sup>2</sup> | Incidência Americana (100.000 habitantes) |
|-------|--|---------------------------------------|---|
| 2015  | 21161                                      | 204450649                             | 10,35017502                               |
| 2014  | 21959                                      | 202768562                             | 10,82958807                               |
| 2013  | 19652                                      | 201032714                             | 9,775523401                               |
| 2012  | 25252                                      | 193946886                             | 13,02005952                               |
| 2011  | 23054                                      | 192379287                             | 11,98361859                               |
| 2010  | 23493                                      | 190732694 <sup>3</sup>                | 12,31723807                               |
| Total | 134571                                     |                                       |   |

Fonte: <sup>1</sup> Ministério da Saúde/SVS – Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan Net (DATASUS, 2017c). <sup>2</sup> IBGE. Diretoria de Pesquisas – DPE – Coordenação de População e Indicadores Sociais (IBGE, 2017). <sup>3</sup> IBGE, Censo demográfico 2010 (IBGE, 2010).

Foi encontrado quatro tipos de associação entre a leishmaniose e as doenças malignas: leishmaniose manifestando como neoplasias, leishmaniose desenvolvendo como difícil diagnóstico e tratamento de infecção entre pacientes recebendo quimioterapia para neoplasias, diagnóstico simultâneo de câncer e leishmaniose no mesmo tecido, e o envolvimento direto de *Leishmania* com a patogenia da neoplasia. Na literatura, já se encontram relatos de leishmaniose desenvolvendo diversos tipos de neoplasias, como linfomas, tumores na laringe e a síndrome mielodisplásica. Também tem sido encontrado a associação entre Leishmaniose cutânea e carcinomas, no qual vem sendo avaliado como fator de risco para o câncer.<sup>54-58</sup>

Já foi observado em pacientes infectados com leishmaniose que a quantidade de lesões endógenas do DNA leucocitário

mononuclear e os níveis de plasma de dialdeído malônico e peróxido total são maiores do que nos pacientes saudáveis. O dano oxidativo ao DNA é de grande importância devido ao reconhecimento de que tais danos podem iniciar e promover a carcinogênese. Os reativos nitrogenados e oxidativos produzidos pelo organismo como uma estratégia de defesa podem aumentar as atividades dos antimoniais. Contudo, esses intermediários não apenas causam a morte do parasita, como também provocam danos ao DNA das células adjacentes, propiciando o desenvolvimento de câncer.<sup>59</sup>

Somente onze relatos de leishmaniose canina associada a tumores de diferentes origens histogenéticas foram encontrados, sendo quatro casos de associação com linfomas, três com tumor venéreo transmissível, três com hemangiossarcomas, um com carcinoma epidermoide e um com adenoma adrenocortical. A associação de leishmaniose e câncer em humanos também é bem evidenciada na literatura.<sup>60-62</sup>

Em 1979, foi relatado um caso de um estudante de engenharia de 22 anos que foi admitido no hospital para investigar febre de cinco meses de duração. Após dificuldade de diagnóstico e entre altas do paciente, foi confirmado o diagnóstico de LV. Também foi encontrado histiocitose maligna, confirmada por exame histológico do baço e dos linfonodos. Na aspiração de medula óssea foi encontrado culturas de formas flageladas do parasita.<sup>63</sup>

O carcinoma de células basais se desenvolvendo em uma cicatriz de *Leishmania* já foi documentado,<sup>58</sup> contudo, Friedman e colaboradores (2003)<sup>55</sup> relataram o primeiro caso relatado de carcinoma celular escamoso surgindo em uma cicatriz de lesão de leishmaniose após 59 anos. A paciente de 62 anos de idade apresentava uma lesão cariótica de 1 cm na bochecha direita decorrente de uma cicatriz de leishmaniose cutânea contraída aos três anos de idade. A biópsia da área revelou envolvimento epidérmico de espessura total por queratinócitos pleomórficos que mostram uma perda de maturação normal e polaridade consistente com carcinoma de células escamosas. O carcinoma foi excisado por procedimento cirúrgico. Os autores descrevem que a ocorrência não é frequente, mas é bem conhecida. As complicações da leishmaniose cutânea são raras, mas podem incluir a linfadenite, neurites e lesões irreversíveis quando a espécie invade a mucosa.<sup>55</sup>

As lesões auriculares por *Leishmania* são raras e pouco descritas no mundo. Sabri e colaboradores (2009),<sup>64</sup> relataram um caso de leishmaniose na região auricular que se apresentava como um carcinoma. Um paciente de 73 anos de idade apresentava uma lesão com ulcera e eritematosa na aurícula esquerda há dois meses de duração. No exame físico foi observado um nódulo linfático submandibular duro e palpável. A primeira impressão era que se tratava de um processo neoplásico ou infeccioso. Ao realizar a biópsia, o resultado apresentou patologia consistente com processo granulomatoso crônico com presença de formas de *Leishmania*.<sup>64</sup>

Em junho de 2005, um paciente de 15 anos de idade apresentava perda de peso, febre e linfadenopatias cervical e axilar. Realizou-se a biópsia de um linfonodo cervical que mostrou evidência de Linfoma de Hodgkin do tipo linfócito predominante. Não havia evidências de envolvimento linfomatoso na medula óssea. O paciente recebeu tratamento quimioterapêutico e após um ano houve a recaída em um linfonodo cervical. O paciente foi novamente tratado e encaminhado para transplantes de células tronco. Ao realizar o exame físico foi detectado um linfonodo submandibular de 3 cm. O exame de sangue mostrou pancitopenia. Na biópsia

do linfonodo submandibular foi encontrada evidências consistentes com o diagnóstico de Linfoma de Hodgkin do tipo linfócito predominante, além de ser observado a presença de numerosas formas infectantes de *Leishmania donovani*. A biópsia mostrou hipocelularidade e múltiplos corpos de *L. donovani*, e sem infiltração linfomatosa.<sup>65</sup>

Um paciente diabético e hipertenso de 42 anos de idade com histórico de um mês com uma lesão ulcerada, purulenta na aurícula esquerda. Na admissão no hospital foi notado múltiplas lesões com crostas, dolorosas e duras nas margens e, algumas estavam ulceradas. No exame de ouvido, houve assimetria significativa e infiltração no ouvido, cujo aparência sugeria processo neoplásico. Através da biópsia foi diagnosticado carcinoma de células escamosas. A presença de leishmaniose nas lesões foi confirmada pelo exame de esfregaço direto.<sup>66</sup>

O carcinoma de células basais desenvolvido em uma cicatriz de *Leishmania* tem sido documentado. Em 2011 foi relatado o único e, assim, atualmente considerado primeiro caso de *Leishmania donovani chagasi* identificado em uma biópsia de carcinoma de células escamosas na conjuntiva bulbar em um paciente HIV positivo. O paciente de 39 anos, HIV positivo estava com perda de visão, epifora, e dor no olho direito por 18 meses, não tinha febre, suor ou sintomas de gripe. Através de uma biópsia excisional, foi confirmado a presença de *Leishmaniose donovani chagasi*. A tomografia de emissão de pósitron mostrou aumento da conjuntiva lateral direita, fígado, baço, axilas, mediastino, mesentérica pelve e linfonodos cervicais. A tomografia computadorizada do abdome, revelou hepatomegalia.<sup>67</sup>

Peixoto *et al.* (2016),<sup>62</sup> descreveram pela primeira vez uma neoplasia cardíaca associada à infecção por *Leishmania sp.*, em um caso raro de linfoma cardíaco primário de células T em cão.<sup>62</sup>

Rodrigues e colaboradores (2016)<sup>68</sup> relataram um caso canino de linfoma nasal associado à leishmaniose. O animal foi submetido a diversos exames, no qual a avaliação citológica dos gânglios linfáticos evidenciou a presença de formas amastigotas de *Leishmania spp.* A citologia da tumoração nasal exibiu padrões morfológicos indicativo de linfomas. Embora exista relatos que associam a infecção com a neoplasia, o autor acredita que o linfoma deixou o paciente mais susceptível a infecção pela leishmaniose em virtude da imunodepressão induzida pelo linfoma.<sup>68</sup>

Kumar *et al.* (2016)<sup>69</sup> realizaram um relato de uma rara associação entre LV e a doença de Hodgkin. O paciente de 18 anos entrou com história de febre, inchaços múltiplos no lado esquerdo do pescoço nos últimos oito meses. A febre era moderada a alta, intermitente e estava associada com inchaço sem quaisquer calafrios ou rigidez. Além disso, o paciente afirma o aumento dos inchaços no lado esquerdo do pescoço, sem dor e também sem alterações na pele. Através da aspiração na medula óssea e do teste sorológico, foi confirmado infecção por *Leishmania*. Também foi confirmado, através da biópsia, o diagnóstico de doença de Hodgkin. Os autores denominaram a associação como coexistência patológica excepcional.<sup>69</sup>

No México foi relatado neoplasia maligna epidermoide associada a infecção por *Leishmania*. O paciente de 52 anos de idade acusou, ao Hospital de Especialidades, possuir diagnóstico de câncer epidermoide em uma lesão ulcerada no rosto, referindo que foi tratada há 3 anos como herpes. No tratamento, o paciente não apresentava sinais de melhora, pois observou-se crescimento e ulceração da lesão. Há três meses apresentou lesões nodulares dermatológicas

disseminadas. Ao realizar uma biópsia de um nódulo na região periumbilical foi revelado a presença de abundantes macrófagos invadidos por numerosos amastigotas. Também foi obtido a biópsia da lesão ulcerada, onde se confirmou o diagnóstico de neoplasia maligna epidermoide com invasão dérmica e do tecido subcutâneo, coexistindo com células parasitadas. Nos exames complementares foi observado: linfomegalias, hepatomegalia, trombocitopenia e leucopenia. Posteriormente foi coletado a biópsia do gânglio linfático retroauricular e da medula óssea, cujas amostras apresentaram micro-organismos redondos ou ovoides com núcleo central e cinetoplasto (amastigotas), confirmando o diagnóstico de *Leishmaniose mexicana*. Os autores enfatizaram que esse era o primeiro caso de Leishmaniose cutânea e visceral concomitante associada a câncer epidermoide.<sup>39</sup>

## MALÁRIA

Os parasitos causadores de malária pertencem ao gênero *Plasmodium*. Atualmente são conhecidas cerca de 150 espécies causadoras de malária em diferentes hospedeiros. Entretanto, apenas quatro parasitam exclusivamente os humanos: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*. No Brasil, existem três espécies de *Plasmodium* causadores: *P. falciparum*, *P. vivax* e *P. malariae*, sendo o *P. falciparum* o mais perigoso por provocar a forma mais grave da doença (forma cerebral) que quase sempre leva o indivíduo à morte. Essa forma da doença é caracterizada por provocar febre intermitentes, dores de cabeça, dores no corpo, icterícia, anemia e inchaço do baço e fígado.<sup>70,71</sup>

O *Plasmodium* apresenta ciclo heterógeno, pois o parasita necessita de um hospedeiro vertebrado e outro hospedeiro invertebrado para se desenvolver. O mosquito fêmea do gênero *Anopheles* é o agente transmissor. A fêmea necessita de sangue para desenvolver os ovos, conseguindo seu alimento através de diversos hospedeiros vertebrados. O ciclo biológico da malária pode ser dividido em duas etapas: o ciclo assexuado, no qual ocorre no hospedeiro vertebrado, e o ciclo sexuado, que se processa no organismo do mosquito. Os mosquitos ingerem os gametócitos do *Plasmodium* durante o repasto sanguíneo em um hospedeiro vertebrado infectado e os gametócitos, através do ciclo sexuado, irão evoluir para a sua forma infectante ao homem (esporozoítos), onde serão disseminados pelo corpo do mosquito até atingirem as glândulas salivares.<sup>72,73</sup>

O ciclo assexuado inicia-se com a inoculação de formas esporozoítas no sangue do hospedeiro através da picada do mosquito do gênero *Anopheles*. Em um curto intervalo de tempo, o parasita é capaz de entrar em diversas células sem se desenvolver, e dessa forma migra pelo organismo até a sua chegada ao fígado, onde irá infectar os hepatócitos. Ao infectar o hepatócito irá ocorrer a formação de um vacúolo parasitóforo. Ao invadirem os hepatócitos, os esporozoítos se diferenciam em trofozoítos e entram na fase exoeritrocítica, nessa fase ocorre diferenciação e intensa multiplicação assexuada, que dará origem a numerosos merozoítos após a ruptura do hepatócito. Cada merozoíto irá invadir um eritrócito e passarão por mais uma etapa de multiplicação produzindo de 12 a 16 merozoítos. Após algumas gerações de merozoítos, ocorre a diferenciação para macrogametócitos e microgametócitos, que não mais se dividem e que seguirão o seu desenvolvimento no mosquito vetor, após a fêmea do mosquito se alimentar de um hospedeiro infectado.<sup>70,72,73</sup>

Mesmo com os avanços no tratamento, na profilaxia e no controle, a malária ainda representa um grave problema

de saúde pública para o mundo, permanecendo como a parasitose de maior impacto no planeta, figurando como a quinta maior causa de morte no mundo. A evolução clínica possui diferentes possibilidades, podendo ser caracterizada por distúrbios em múltiplos órgãos e sistemas – tais como a acidose metabólica, o acometimento do sistema nervoso central, anemia grave, choque, coagulação intravascular disseminada, distúrbio hepático, hipoglicemia e insuficiência renal.<sup>74</sup> Atualmente, observa-se que o parasita e o mosquito estão desenvolvendo resistência as drogas e repelentes, podendo gerar dificuldade no controle da doença.<sup>75</sup>

Estima-se que 3,2 bilhões de pessoas estão em zonas de risco de transmissão.<sup>75</sup> De acordo com a OMS, a malária está presente em 91 países, onde foram diagnosticados 212 milhões de novos casos em 2015, sendo responsável por cerca de 429.000 mortes no mundo. Quase todos os diagnósticos e mortes ocorrem na região Africana. A malária pode ser prevenida e tratada, e os maiores esforços estão reduzindo dramaticamente a carga da malária em muitos lugares. Entre 2010 e 2015, a incidência mundial caiu 21% e a mortalidade mundial diminuiu em 29%.<sup>76</sup>

No Brasil, foram notificados 4.789 casos confirmados no período de 2010 a 2015. Desde 2010, o número de casos diminuiu cerca de 75% e concentra-se na região norte, principalmente no estado do Amazonas. Como pode ser observado na Tabela 3, observa-se também que ocorreu a diminuição da incidência no Brasil. A diminuição de casos está relacionada com o maior grau de escolaridade, combate ao vetor e o ingresso e criação de programas para o combate e erradicação da malária.<sup>77</sup>

**Tabela 3.** Casos de Malária no Brasil nos anos de 2010 a 2015.

| Ano   | Casos novos confirmados <sup>1</sup> | População Total Estimada <sup>2</sup> | Incidência (1.000.000 habitantes) |
|-------|--------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| 2015  | 313                                  | 204450649                             | 1,5309318                         |
| 2014  | 539                                  | 202768562                             | 2,658203001                       |
| 2013  | 787                                  | 201032714                             | 3,91478573                        |
| 2012  | 911                                  | 193946886                             | 4,697162294                       |
| 2011  | 1007                                 | 192379287                             | 5,234451254                       |
| 2010  | 1232                                 | 190732694 <sup>3</sup>                | 6,459301623                       |
| Total | 4789                                 |                                       |                                   |

Fonte: <sup>1</sup> Ministério da Saúde/SVS – Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan Net (DATASUS, 2017a). <sup>2</sup> IBGE. Diretoria de Pesquisas – DPE – Coordenação de População e Indicadores Sociais (IBGE, 2017). <sup>3</sup> IBGE, Censo demográfico 2010 (IBGE, 2010).

Em 2003, a Fundação Nacional de Saúde implantou o programa Nacional de Controle da Malária (PNCM), o programa tem como objetivo reduzir a incidência e gravidade da malária e, conseqüentemente, o número de internações e óbitos resultantes, e manter a ausência da transmissão nos municípios onde ela já tiver sido interrompida. O PNCM é alicerçado no apoio à estruturação dos serviços locais de saúde, diagnóstico e tratamento, fortalecimento da vigilância da malária, capacitação de recursos humanos, educação em saúde, comunicação e mobilização social, controle seletivo de vetores, monitoramento e a sustentabilidade política.



Além disso, o Brasil é integrante da Rede Amazônica de Vigilância da Resistência aos Antimaláricos (RAVREDA). A rede foi formada com o objetivo de monitorar a resistência dos plasmódios aos antimaláricos e promover a mudança de política dos medicamentos quando necessário. Com o passar dos anos, foi incluído a melhoria do acesso ao diagnóstico e tratamento e melhoria da vigilância entomológica e manejo de vetores.<sup>78</sup>

Para enfrentar os desafios remanescentes da doença, foi desenvolvido o programa de Estratégia Técnica Global para a Malária. O programa fornece um quadro técnico para todos os países endêmicos enquanto trabalham no sentido do controle e da eliminação da enfermidade. A estratégia estabelece metas ambiciosas para serem atingidas para 2030. Os marcos incluem reduzir a incidência de casos e mortalidade em 40%, eliminar a malária em pelo menos 10 países e impedir um ressurgimento da malária em todos os países livres. O progresso em direção a eliminação do país está no bom caminho: 10 países e áreas endêmicas relataram menos de 150 casos de malária adquiridos localmente. Outros 9 países relataram entre 150 a 1.000 casos de malária. No entanto, o progresso dessa estratégia deve ser acelerado, pois menos da metade dos países estão conseguindo cumprir os objetivos.<sup>79</sup>

Em abril de 2017 foi anunciado que os países Gana, Quênia e Malawi irão participar do programa piloto de implementação coordenado pela OMS que disponibilizará a primeira vacina contra a malária no mundo a partir de 2018. A vacina injetável foi desenvolvida para proteger as crianças pequenas contra a forma mais mortal de malária causada pela espécie *Plasmodium falciparum*. A vacina será avaliada no programa piloto como uma ferramenta complementar de controle da malária que poderia potencialmente ser adicionada ao pacote básico de medidas recomendadas pela OMS para a prevenção de infecção por *Plasmodium*. O programa piloto irá avaliar se o efeito protetor da vacina em crianças de 5 a 17 meses de idade durante os testes da Fase III pode ser replicado na vida real. Especificamente, irá avaliar a viabilidade de se fornecer as quatro doses necessárias para fornecer o papel potencial da vacina na redução de mortes na infância e a sua segurança terapêutica.<sup>76</sup>

A maioria dos estudos que buscam uma conexão entre o câncer e a malária focam na espécie *P. falciparum*, pois é a que causa as formas mais graves. Devido a esses estudos, o *Plasmodium falciparum* já é considerado pelo IARC como carcinogênico do grupo 2A, pois ainda não existem evidências suficientes para classificá-lo como agente carcinogênico.<sup>80</sup>

Na literatura, encontram-se estudos que demonstram a malária associada ao surgimento de linfomas,<sup>81-83</sup> principalmente o Linfoma de Burkitt,<sup>84</sup> sarcoma de Kaposi,<sup>85-88</sup> câncer de próstata,<sup>89,90</sup> câncer de fígado,<sup>91</sup> câncer de colo de útero<sup>92</sup> e carcinoma nasofaríngeo.<sup>93</sup> A malária pode provocar um estado de imunossupressão crônica, mas também pode aumentar a formação de reativos oxigenados, causando danos as moléculas de DNA.<sup>82</sup>

Rainey e colaboradores (2007)<sup>94</sup> examinaram dados coletados de casos de Linfoma de Burkitt no Quênia de 1988 a 1997 relacionado com zonas endêmicas e não endêmicas de malária. No estudo foi observado que as regiões endêmicas apresentaram maior incidência para o Linfoma de Burkitt. O estudo demonstrou *odds ratio* de 3,47 para o Linfoma de Burkitt em regiões com transmissão de malária crônica e intensa em comparação com regiões com transmissão não esporádica.<sup>94</sup>

Johnston *et al.* (2014)<sup>95</sup> estudaram 303 casos de Linfoma de Burkitt do tipo endêmico e 274 cânceres não

relacionados a ele (controles), em Malawi. Foi revelado que os doentes com Linfoma de Burkitt do tipo endêmico tinham uma maior prevalência e maior diversidade genética de *P. falciparum* se comparados com os controles, 64,7% e 45,3%, respectivamente.<sup>95</sup>

## TENÍASE E CISTICERCOSE

Os cestóides encontrados parasitando seres humanos são pertencentes à família *Taeniidae*, na qual são destacadas as espécies *Taenia Solium* (encontrada nos suínos) e *Taenia saginata* (encontrada nos bovinos). O complexo teníase-cisticercose constitui-se um grave problema de saúde pública em locais que existam precárias condições sanitárias, socioeconômicas e culturais que favorecem a transmissão.<sup>96,97</sup>

Além disso, causam prejuízos econômicos em áreas de produção de gado, pois as carcaças infectadas são condenadas após o abate.<sup>98</sup> Em 1990, foi evidenciado que porcos naturalmente infectados com *Taenia solium* tem maior frequência de alterações cromossômicas nos linfócitos.<sup>99</sup> Foi sugerido um possível papel da cisticercose na indução de alterações no DNA das células hospedeiras.<sup>6</sup> Mais tarde, foi encontrado uma maior frequência de mutações nos linfócitos em pacientes diagnosticados com neurocisticercose.<sup>99</sup>

A infecção humana ocorre pela ingestão de carne crua ou mal cozida de porco ou boi infectado. Essa parasitose é frequentemente assintomática, levando quase sempre para uma infecção crônica. O cisticercose ingerido sofre a ação do suco gástrico, invagina-se e se fixa, por meio do escólex, na mucosa do intestino delgado, transformando-se em uma tênia adulta, que pode atingir até oito metros em alguns meses. Após três meses da ingestão dos cisticercos, inicia-se a eliminação das proglotes. Os seres humanos infectados, durante a defecação, eliminam as proglotes grávidas cheias de ovos para o ambiente. Em um ambiente úmido e protegido de luz intensa, os ovos possuem grande longevidade mantendo-se infectante por meses. Um hospedeiro intermediário próprio ingere os ovos, que irão se desenvolver para cisticercos em qualquer tecido mole, mas ocorre com maior frequência nos músculos de maior oxigenação e movimentação, por exemplo, masseter, língua, coração e cérebro.<sup>6,100,101</sup>

A cisticercose humana é responsável por graves alterações nos tecidos e por grande variedade de manifestações. É uma doença pleomórfica pela possibilidade de o cisticercose alojar-se em diversos locais do organismo, como tecidos musculares ou subcutâneos; glândulas mamárias; bulbo ocular e com maior incidência no SNC.<sup>102</sup>

A neurocisticercose é a doença parasitária mais comum no SNC e continua sendo a causa mais comum de convulsões nos países em desenvolvimento.<sup>103</sup> Estima-se que 75 milhões de pessoas na América Latina estejam em locais de risco de transmissão.<sup>104</sup> A prevalência em áreas endêmicas chega a 3% da população em geral, possuindo incidência baixa no nordeste brasileiro e sendo mais frequente nas regiões sul, sudeste e centro-oeste do país.<sup>102</sup> Além disso, ela tem sido associada com maior prevalência de tumores intracranianos. A neurocisticercose consiste na migração anormal e desenvolvimento de larvas para o cérebro ou tecido extraparenquimatoso. Embora possa ser assintomática, as manifestações mais comuns são convulsões, dores de cabeça e aumento da pressão intracraniana.<sup>6,7,100</sup>

Em 1997, Del Brutto e colaboradores realizaram um estudo que determinava a relação entre a infecção e o desenvolvimento de gliomas cerebrais. Nesse estudo,



foram escolhidos 43 pacientes com gliomas cerebrais, sendo que oito apresentam evidências de neurocisticercose caracterizada por calcificações cerebrais parenquimatosas, e apresentando-se de infecções antigas. Dos oito pacientes, seis apresentaram o tumor em volta das calcificações. Os autores concluíram que a neurocisticercose é um fator de risco para o aparecimento de tumores. Também foi sugerido que a reação inflamatória estimulada pelos parasitas, podem induzir algumas células do hospedeiro a aumentar sua proliferação provocando mutações.<sup>7</sup>

Em 1988, Villagran e Olvera realizaram uma revisão de 18 dados de autópsia com crianças diagnosticadas com neurocisticercose do Instituto Nacional de Pediatria na cidade do México, em que 22% dos casos estudados, os pacientes desenvolveram leucemia ou linfoma.<sup>105</sup>

Também houve um grande estudo clínico e patológico, no Hospital Geral do México, em 481 autópsias associadas a neurocisticercose. Nesse estudo foi encontrado, neurocisticercose associado com neoplasmas malignos em 21% dos casos. A diferença encontrada é bastante significativa entre os casos controle e pacientes com doenças hematológicas malignas. As estatísticas analisadas pelos autores, indicaram uma associação positiva entre ambos, pois as doenças hematológicas malignas foram mais frequentes nos casos neurocisticercose. Os autores realizaram estudo clínico e histopatológico, no qual sugeriram que todos os casos de cisticercose foram antes do diagnóstico de neoplasma e ainda evidenciaram casos de infecção antiga de neurocisticercose, pois em todos os casos havia calcificação ou hialinizado.<sup>6</sup>

Cavellani *et al.* (2013) realizaram um estudo descritivo de revisão de 2012 autópsias feitas entre 1970 a 2006 no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro em Uberaba, Brasil. Como resultado, observaram que o grupo de autópsias com neoplasia e cisticercose, todas as neoplasias eram malignas. Enquanto que o grupo de neurocisticercose e neoplasia, as neoplasias eram benignas. Através do cálculo de odds ratio, evidenciou-se que o risco de desenvolver neoplasia por possuir ou ter tido cisticercose é 0,748. Na análise das autópsias, 0,4% apresentaram ter cisticercose e um tipo de neoplasia e, 3,7% de pacientes vivem com neurocisticercose e gliomas (Cavellani, 2013).

Cavellani *et al.* (2013)<sup>29</sup> realizaram um estudo descritivo de revisão de 2012 autópsias feitas entre 1970 a 2006 no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro em Uberaba, Brasil. Como resultado, observaram que o grupo de autópsias com neoplasia e cisticercose, todas as neoplasias eram malignas. Enquanto que o grupo de neurocisticercose e neoplasia, as neoplasias eram benignas. Através do cálculo de odds ratio, evidenciou-se que o risco de desenvolver neoplasia por possuir ou ter tido cisticercose é 0,748. Na análise das autópsias, 0,4% apresentaram ter cisticercose e um tipo de neoplasia e, 3,7% de pacientes vivem com neurocisticercose e gliomas.<sup>29</sup>

Em 2015, Paiva *et al.* realizaram um relato de caso de um homem de 59 anos com massa cerebral tumoral composta por cisticercos. O homem relatava intensa dor de cabeça a seis meses antes e paralisia branda duas semanas antes da consulta. Na entrada apresentou disfasia e piramidálissimos com signo de Babinski. A ressonância nuclear magnética do crânio diagnosticou uma lesão heterogênea fronto-temporal. Baseando-se no diagnóstico de imagem, concluíram ser neoplasia primária cerebral. Ao retirarem o tumor cirurgicamente, observaram ser uma lesão composta de cisticercos, no qual foi confirmado com exame histopatológico.<sup>103</sup>

## TOXOPLASMOSE

A toxoplasmose foi descoberta há mais de 100 anos, quase ao mesmo tempo por Nicolle e Manceux, na Tunísia, e por Splendore, no Brasil, em 1908. O parasita *Toxoplasma gondii* foi encontrado primeiramente em animais, sendo que sua importância médica veio apenas em 1939, quando o parasita foi identificado em tecidos de uma criança infectada congenitamente em Nova York, EUA.<sup>106-108</sup>

A toxoplasmose é considerada uma zoonose de distribuição universal e a infecção é muito frequente em várias espécies de animais, em mamíferos e aves. O gato e outros felídeos são os hospedeiros definitivos e o ser humano e outros animais são hospedeiros intermediários. Infelizmente, é de difícil diagnóstico, pois a maioria dos casos são assintomáticos nos diversos hospedeiros.<sup>106,108,109</sup>

Um dos maiores problemas da toxoplasmose é o desconhecimento das pessoas e, principalmente, dos profissionais da saúde em relação aos verdadeiros mecanismos de transmissão dessa doença. O ciclo biológico é bem compreendido desde os finais da década de 1960 e foi completado pela descoberta da fase sexual do parasita no intestino delgado do gato. O *T. gondii* apresenta um ciclo heterógeno, em que se desenvolve em duas fases distintas: (1) fase assexuada: ocorre em vários tecidos de diversos hospedeiros e; (2) fase coccidiana: fase que ocorre nas células do epitélio intestinal de gatos e outros felídeos.<sup>106,110,111</sup>

Na fase assexuada, o hospedeiro adquire o parasita após a ingestão de oocistos maduros encontrados em alimentos ou água contaminada, bradizoitos ou taquizoitos encontrados na carne crua ou entra em contato com taquizoitos eliminados na urina, leite ou esperma, perdígotos e outros. As formas que chegarem ao estômago serão destruídas, mas as que penetrarem na mucosa oral ou forem inaladas poderão evoluir. Cada bradizoito ou taquizoito entrará em uma célula e se reproduzirá intensamente (fase proliferativa). Ao entrarem nas células dos hospedeiros terá a formação dos vacúolos parasitóforos. Ao formar o vacúolo parasitóforo, os taquizoitos irão realizar divisões sucessivas por endodiogenia, formando novos taquizoitos que irão romper a célula hospedeira e liberar novos taquizoitos. Essa disseminação do parasito no organismo se dá por taquizoitos livres na linfa, no sangue circulando, ou mesmo, por taquizoitos parasitando leucócitos.<sup>112</sup>

A fase coccidiana, que ocorre exclusivamente no tecido intestinal de felídeos (principalmente nos gatos) jovens não imunes. No início dessa fase, acontece uma fase assexuada prévia por merogonia seguida por outra sexuada do parasito, sendo essa a característica desses animais se tornarem os hospedeiros definitivos. Após a ingestão de cistos, oocistos ou taquizoitos, os parasitas liberados no estômago, penetram nas células do epitélio intestinal do gato, no qual irão sofrer um processo de multiplicação por merogonia, dando origem a vários merozoítos. O rompimento da célula infectada libera novos merozoítos que penetrarão em novas células e ocorrerá a diferenciação em masculino e feminino. A fecundação do macrogameta pelo microgameta irá provocar a formação do ovo ou zigoto. O ovo evoluirá dentro do epitélio, formando uma parede externa dupla que dará origem ao oocisto. A célula hospedeira sofrerá rompimento, após alguns dias, liberando o oocisto ainda imaturo. Essa forma irá alcançar o meio ambiente através das fezes. A sua maturação irá ser caracterizada por um processo chamado de esporogonia, durante um a cinco dias. Os ovos imaturos são capazes de se manter em viáveis

sob condições adequadas por 18 meses. O gato jovem irá eliminar oocisto por cerca de um mês.<sup>113</sup> Um dos maiores problemas da toxoplasmose é o desconhecimento das pessoas e, principalmente, dos profissionais da saúde em relação aos verdadeiros mecanismos de transmissão dessa doença.

A infecção crônica por *Toxoplasma gondii* é uma das doenças parasitárias mais prevalentes na população mundial, e aproximadamente um terço da população está contaminada.<sup>114</sup> A toxoplasmose acomete milhões de pessoas no mundo. Em diversos países, têm sido descritas soro-prevalências que variam de 15 a 85% na população humana. Em crianças, a soro-prevalência é considerada baixa, aumentando com a idade e, principalmente, com a exposição a mais fatores de risco durante o decorrer da vida. No Brasil, estima-se que a soro-prevalência entre 50 a 80%.<sup>107</sup>

A Toxoplasmose gestacional e congênita foi incluída na Lista de Notificação Compulsória em Unidades Sentinelas (LNCS) pelo MS, através da Portaria N° 2472, Art. 6°, de 2010.<sup>115</sup> A falta de um modelo de ficha de notificação específica para toxoplasmose, padronizado pelo Ministério da Saúde, pode ter contribuído para sua não inclusão, na Portaria N° 1.984<sup>116</sup> e Portaria N° 1.271<sup>117</sup> de 2014.<sup>118</sup> Em 2016, a Portaria N° 204 tornou a notificação de toxoplasmose gestacional e congênita obrigatória, sendo sua periodicidade de notificação semanal. Acredita-se que é complicado determinar a soro-prevalência e valores epidemiológicos para a toxoplasmose, pois esse agravo já esteve fora da lista de doenças de notificação compulsória. Embora tenha retornado, o número de subnotificações possivelmente ainda é bastante elevado.<sup>119</sup>

Em 2005 foi investigado a notificação de um caso de toxoplasmose adquirida em uma bebê de dois meses de idade, ainda foi relatado familiares com sintomas compatíveis com a doença. Durante a investigação foi encontrado dez pessoas infectadas por toxoplasmose adquirida. Foi concluído que houve um surto intrafamiliar de toxoplasmose adquirida sintomática com dez pessoas acometidas. Entre os adultos, foi observado que o consumo do alimento embutido do tipo copa comercial esteve associado ao adoecimento por *Toxoplasma*. Já entre as crianças lactentes afetadas pela doença, permite sugerir que tenha havido transmissão via leite materno, embora não tenha sido possível comprovar o fato.<sup>120</sup>

Nos últimos cinco anos, foram 2.435 casos confirmados de toxoplasmose em Anápolis, dos quais 2.326 eram de toxoplasmose antiga. Em 2006 foi notificado a suspeita de um surto de toxoplasmose em Anápolis, no qual foi identificado 26 pacientes que apresentavam enfartamento ganglionar, mal-estar geral e febre, com sorologia positiva para a toxoplasmose. Todos os pacientes diagnosticados no início da investigação participaram de uma festa de confraternização de Natal na cidade em 2005, que reuniu cerca de mil convidados. Acreditou-se que a provável forma de transmissão foi a ingestão de alimentos e bebidas servidos no evento. As principais fontes de contaminação servidos na festa foram: quibe cru, boi no rolete e vinagrete. Na busca ativa de prontuários foram encontrados 40 casos suspeitos de toxoplasmose com vínculo epidemiológico relacionado à festa.<sup>120</sup>

O resultado divulgado no boletim epidemiológico de Anápolis, foi que nos laboratórios públicos foram realizados 127 exames, com 29% (37 casos) de positividade, sendo que todos esses indivíduos participaram da festa. Nos laboratórios particulares, foram encontrados 26% dos exames feitos foram positivos para *Toxoplasma*, mas nenhum participou da confraternização. Foram avaliados os locais que forneceram

alimentos para a festa, mas apenas o local que vendeu o quibe cru possuía irregularidades. Foi concluído que ocorreu um surto de toxoplasmose por fonte comum, com 61 casos confirmados laboratorialmente, sendo duas gestantes. Os doentes se infectaram em uma festa e o fator de risco de adoecimento foi a ingestão de quibe cru.<sup>120</sup>

Em 2012 foi divulgado um boletim epidemiológico informando a notificação e investigação de oito casos agudos de toxoplasmose em Angra dos Reis. Em Angra dos Reis, a toxoplasmose é de notificação compulsória desde o ano de 2002. Para verificar a existência do surto, foram verificadas as notificações registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) do município de Angra dos Reis no período de 2002 a 2009. Foram identificados 25 casos na busca retrospectiva realizada em clínicas e laboratórios privados, Sinan e Núcleo Descentralizado de Vigilância em Saúde, no período de 30 de março a 18 de agosto de 2010 foram confirmados 31 casos de toxoplasmose.<sup>121</sup>

A investigação do boletim, apresentou que o total de 31 casos, 30 apresentaram sinais clínicos mais comuns, sendo um com lesões irreversíveis. No boletim foi concluído que houve um surto de toxoplasmose em Angra dos Reis, cujos sinais e sintomas clínicos observados são semelhantes aos relatados, no qual as lesões oculares foram mais frequentes. Poucos indivíduos amostrados relataram possuir felinos, porém a maioria relatou visualizar gatos ou suas fezes no seu quintal, indicando uma dispersão de felinos não domiciliados na região.<sup>121</sup>

Vários tipos de câncer têm como fator de risco infecções recorrentes, pois as respostas defensivas de longo prazo do hospedeiro induzem inflamação, o que aumenta as taxas de mutação.<sup>122</sup>

Segundo Thomas e colaboradores (2011),<sup>123</sup> a incidência de câncer cerebral em adultos é maior em locais onde há o *Toxoplasma gondii*. Como variante para a pesquisa, os autores consideraram possíveis efeitos de gênero, riqueza e meio ambiente, incluindo sexo, uso do celular e a latitude. Como resultado, observou-se que a variação na incidência de cânceres cerebrais, entre as nações, aumentou com o PIB. Afirmando a hipótese de que as taxas de detecção aumentam com a riqueza e/ou que o risco de tumor cerebral é maior de acordo com o status socioeconômico.<sup>124</sup> A prevalência de toxoplasmose explicou 19% da variância residual na incidência de câncer cerebral após controlar os efeitos positivos do produto interno bruto e latitude entre as nações. A infecção por *T. gondii* foi associada a um aumento de 1,8 vezes no risco de câncer de cérebro em toda a faixa de prevalência no conjunto de dados (4-67%), indicando a possibilidade da correlação entre o parasita e o câncer cerebral.<sup>123</sup>

Benson, Green e Beral (2012)<sup>125</sup> associaram a posse de gatos com os casos de tumores cerebrais, em mulheres britânicas, entre 2006 e 2007. Foram analisadas um total de 626.454 mulheres, onde 114.614 (18%) possuíam ao menos um gato. Como resultado, as mulheres que viviam com gatos não tiveram uma incidência maior de câncer cerebral se comparado com as que não possuíam gatos. Além disso, foram analisados outros tumores do sistema nervoso central, levando também a resultados negativos. Porém, como conclusão, não descartaram a possibilidade de que uma infecção por *T. gondii*, mesmo que por outra fonte de contágio, possa estar associada à maior incidência de câncer cerebral.<sup>125</sup>

Em 2012, Vittecoq e colaboradores pesquisaram a relação entre a exposição ao parasita *T. gondii* e as taxas de mortalidade

por câncer cerebral na França, entre os anos de 1979 a 2007. Para o estudo, levaram em consideração que, com o tempo, a exposição ao parasita tende a aumentar, aumentando o risco do contágio. Verificou-se que houve uma correlação positiva em pacientes com 55 anos e mais velhos, sendo assim uma evidência de um risco para o desenvolvimento de neoplasias.<sup>126</sup>

Ao entrar na célula hospedeira, o *T. gondii* inicia rapidamente a transformação e replicação de taquizoitos e irá infectar diversos órgãos do organismo, incluindo SNC. Para evitar a resposta imune, alguns taquizoitos diferenciam-se em bradizoitos, que apresentam crescimento lento e formam cistos nos tecidos cerebrais. Durante a infecção crônica, o cisto do parasita persiste por muito tempo sem acionar qualquer resposta imune. A invasão à célula hospedeira é um processo ativo essencial para a sobrevivência do parasita. Enquanto o *Toxoplasma* invade a célula, é capaz de liberar proteínas de organelas secretoras, que são capazes de modular os sinais celulares e a expressão gênica.<sup>113,127-130</sup>

O *Toxoplasma* é um importante patógeno que está sendo associado com maiores ocorrências de tumores cerebrais. As investigações anteriores demonstraram que o parasita pode causar gliomas em experimentos com animais.<sup>131</sup> Os estudos desenvolvidos por Ryan *et al.* (1993),<sup>132</sup> mostraram que anticorpos positivos para toxoplasmose estão associados com meningioma.<sup>132</sup> Estudos epidemiológicos demonstram que as pessoas infectadas apresentam duas vezes mais risco de desenvolver câncer cerebral.<sup>123</sup>

O toxoplasma possui habilidade para manipular as vias e processo de sinalização celular por interferir na expressão gênica global das células infectadas. Análises tem apresentado que após a infecção, o parasita é capaz de envolver em vários processos, incluindo a inflamação, apoptose, metabolismo, crescimento e diferenciação celular.<sup>128,133</sup>

Thirugnanam e colaboradores (2013)<sup>114</sup> sugeriram que a infecção por *Toxoplasma* tem habilidade para modular os microRNAs do hospedeiro e promover o desenvolvimento de câncer cerebral. Os autores afirmaram que o microRNAs modificado do *Toxoplasma* pode ter um papel crítico na iniciação e progressão da carcinogênese cerebral, embora o resultado dependa do modo de infecção, da virulência, do tipo de célula parasitada, da proteína sintetizada pelo parasita e os padrões de expressão realizada pelo microRNA. Os autores concluíram que se a hipótese estiver correta, os microRNAs que estão criticamente envolvidos nos processos neoplásicos causados pelo *T. gondii* poderiam ser identificados e utilizados como novos alvos nos diagnósticos e tratamento.<sup>114</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise de autopsias e os estudos de casos reportados e controles, patológicos e epidemiológicos têm confirmado a hipótese de que as doenças parasitárias são carcinogênicas e, portanto, são fatores de risco para o desenvolvimento de câncer.

Dentre as doenças abordadas, apenas a malária é classificada como carcinogênica pelo IARC, isso se confirmou através de vários trabalhos que apresentaram casos clínicos e a relação epidemiológica do câncer com as doenças parasitárias.

Para melhor compreender a associação das doenças parasitárias com o desenvolvimento de câncer, é necessário que sejam realizados maiores estudos de casos clínicos, estudos epidemiológicos e principalmente autopsias.

Apesar dos esforços globais em reduzir a incidência das doenças parasitárias, milhões de pessoas estão infectadas e mais ainda vão infectar-se em algum momento. Os dados apresentados mostram que as doenças parasitárias podem induzir a formação de neoplasias, que podem dificultar o diagnóstico da parasitose e/ou o diagnóstico de câncer, principalmente nos países em desenvolvimento. A elucidação da associação pode ajudar a entender o processo de carcinogênese e a encontrar novas formas de tratamento para o câncer.

## REFERÊNCIAS

1. Cotta RMM, Campos AAO, Mendonça ET, Costa GD, Machado JC, Silva LS, et al. Prática Sanitária, processo saúde-doença-adoecimento e paradigmas de saúde. In: Políticas de Saúde: Desenhos, modelos e paradigmas. Viçosa: UFV; 2013. p. 15–42.
2. Albalá C, Vio F, Yanez M. Transición epidemiológica en América Latina: comparación de cuatro países. Rev Med Chil. 1997;125(6):719–27.
3. Prata PR. A transição epidemiológica no Brasil. Cad Saude Publica. 1992;8(2):168–75.
4. Guerra MR, Gallo CV De, Mendonça GAES. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. Rev Bras Cancerol. 2005;51(3):227–34.
5. World Health Organization (WHO). World Cancer Day 2017 [Internet]. 2017. p. 2030. Available from: <http://www.who.int/cancer/world-cancer-day/2017/en/>
6. Herrera LA, Benita-Bordes A, Sotelo J, Chávez L, Olvera J, Rascón A, et al. Possible relationship between neurocysticercosis and hematological malignancies. Arch Med Res. 1999;30(2):154–8.
7. Del Brutto OH, Castillo PR, Mena IX, Freire AX. Neurocysticercosis among patients with cerebral gliomas. Arch Neurol. 1997;54(9):1125–8.
8. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. Int J Cancer. 2006;118(12):3030–44.
9. World Health Organization. Cancer Fact sheet 2017 [Internet]. World Health Organization. 2017. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
10. Costa RMP. Entre a teoria parasitária e a oncologia experimental: uma proposta de sistematização da ciência oncológica em Portugal, 1889-1945. História, Ciências, Saúde-Manguinhos. 2012;19(2):409–30.
11. WHO - World Health Organization. Neglected tropical diseases. The 17 neglected tropical diseases [Internet]. 2013. Available from: [http://www.who.int/neglected\\_diseases/diseases/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/)
12. Amorim MM, Tomazi L, Silva RAA da, Gestinari R de S, Figueiredo TB. Avaliação Das Condições Habitacionais E De Saúde Da Comunidade Quilombola Boqueirão , Bahia , Brasil Evaluation of Housing and Health Conditions of Boqueirão Afro Descendant Community , State of Bahia , Brazil. Biosci J. 2013;29(4):1049–57.
13. Santos LP, Soares FLN, Matos N. Prevalência de Parasitoses. Rev Patol Trop. 2008;36(3):237–46.
14. Mascarini LM, Donalísio MR. Giardiasis and cryptosporidiosis in children institutionalized at daycare centers in the state of São Paulo. Rev Soc Bras Med Trop. 2006;39(6):577–9.



15. Palumbo E. Association between schistosomiasis and cancer: A review. *Infect Dis Clin Pract.* 2007;15(3):145–8.
16. World Health Organization. Cancer [Internet]. 2017. Available from: <http://www.who.int/cancer/en/>
17. Plottel CS, Blaser MJ. Microbiome and malignancy. *Cell Host Microbe.* 2011;10(4):324–35.
18. World Health Organization (WHO). All Cancers (excluding non-melanoma skin cancer) Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 Estimated Cancer Incidence Worldwide in 2012: Men. 2012;2012:1–7. Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
19. OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. Módulo de princípios de epidemiologia para o controle de enfermidade (MOPECE). Módulos de Principios de Epidemiologia para el Control de Enfermedades. 2010. 47 p.
20. Frei F, Juncansen C, Ribeiro-Paes JT. Levantamento epidemiológico das parasitoses intestinais: viés analítico decorrente do tratamento profilático. *Cad Saude Publica.* 2008;24(12):2919–25.
21. Morel CM. Inovação em saúde e doenças negligenciadas. *Cadernos de Saúde Pública.* 2006 Aug;22(8):1522–3.
22. Garcia LP, Magalhães LCG, Áurea AP, Santos CF, Almeida RF. Epidemiologia das doenças negligenciadas no Brasil e gastos federais com medicamentos. *Texto para Discussão IPEA.* 2011;(1607):63.
23. De Araujo IS, Moreira ADL, Aguiar R. Doenças negligenciadas, comunicação negligenciada. Apontamentos para uma pauta política e de pesquisa. 2013;6(4).
24. Brasil. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde. Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. *Rev Saude Publica.* 2010;44(1):200–2.
25. World Health Organization (WHO). Leishmaniasis [Internet]. 2017. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>
26. van Tong H, Brindley PJ, Meyer CG, Velavan TP. Parasite Infection, Carcinogenesis and Human Malignancy. *EBioMedicine.* 2017;15:12–23.
27. Oikonomopoulou K, Yu H, Wang Z, Vasiliou SK, Brinc D, Christofi G, et al. Association between Echinococcus granulosus infection and cancer risk - A pilot study in Cyprus. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(12):1955–61.
28. Dall Bello AG, Severo CB, Hochegger B, Oliveira F de M, Severo LC. Infecções Que Mimetizam Câncer: Avaliação Retrospectiva E Prospectiva De Micose E Actinomicetoses. *Rev Patol Trop.* 2014;42(4):395–401.
29. Cavellani CL, Da Silva ACS, Ribeiro GKND, Oliveira LF, Ferraz MLF, Teixeira VDPA. Association between cysticercosis and neoplasia: A study based on autopsy findings. *Sci World J.* 2013;2013.
30. Santos VM dos, Silva MB de O, Bernardes JMG, Lima MA de. Nódulo granulomatoso com Enterobius vermicularis em epíplon simulando metástase de câncer de ovário. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002;35(2):191–3.
31. Norsarwany M, Abdelrahman Z, Rahmah N, Ariffin N, Norsyahida A, Madihah B, et al. Symptomatic chronic stryloidiasis in children following treatment for solid organ malignancies: case reports and literature review. *Trop Biomed.* 2012;29(3):479–88.
32. Ishii A, Matsuoka H, Aji T, Ohta N, Arimoto S, Wataya Y, et al. Parasite infection and cancer: with special emphasis on Schistosoma japonicum infections (Trematoda). A review. *Mutat Res Mol Mech Mutagen [Internet].* 1994;305(2):273–81. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/002751079490247X>
33. Ohshima H, Bartsch H. Chronic infections and inflammatory processes as cancer risk factors: possible role of nitric oxide in carcinogenesis. *Mutat Res.* 1994;305(2):253–64.
34. Michaud DS. Chronic inflammation and bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2007;25(3):260–8.
35. Ward M, Ward A, Johansson O. Does the mosquito have more of a role in certain cancers than is currently appreciated? - The mosquito cocktail hypothesis. *Med Hypotheses.* 2016;86:85–91.
36. Johansson O, Ward M. The human immune system's response to carcinogenic and other infectious agents transmitted by mosquito vectors. *Parasitol Res.* 2017;116(1):1–9.
37. Bain B. The blood in systemic disease. *Med (United Kingdom).* 2017;45(5):336–40.
38. Afanas N, Carvalho M, Almeida M, Costa V, Silva I, Oliva T. Linfoma de Burkitt. *Acta Med Port.* 2011;24(5):735–8.
39. Blum-Domínguez S del C, Martínez-Vázquez A, Núñez-Oreza LA, Martínez-Hernández F, Villalobos G, Tamay-Segovia P. Leishmaniasis cutánea difusa (LCD) y visceral (LV) concurrentes con câncer: Presentación de un caso. *Gac Med Mex.* 2017;153(1):121–4.
40. Gontijo, Célia Maria Ferreira; Melo M norma. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. *Rev Bras Epidemiol.* 2004;7:338–49.
41. Almeida A do BPF de, Mendonça AJ, Sousa VRF. Prevalência e epidemiologia da leishmaniose visceral em cães e humanos, na cidade de Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. *Ciência Rural.* 2010;40(7):1610–5.
42. Quinnell RJ, Courtenay O. Transmission, reservoir hosts and control of zoonotic visceral leishmaniasis. *Parasitology.* 2009;136(14):1915–34.
43. Silva FS. Patologia e patogênese da leishmaniose visceral canina Pathology and pathogenesis of canine visceral leishmaniasis. *Rev Trópica - Ciências Agrárias e Biológicas.* 2007;1(1):20–31.
44. Pocai E, Frozza L, Headley A, Graça D. Leishmaniose Visceral (Calazar). Cinco casos em cães de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil. *Ciência Rural.* 1998;28(3):501–5.
45. Oliveira JM de, Fernandes AC, Dorval MEC, Alves TP, Fernandes, Thiago Dias Oshiro ET, Oliveira e ALL de. Mortality due to visceral leishmaniasis: Clinical and laboratory characteristics Artigo / Article Mortalidade por leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais Mortality due to visceral leishmaniasis: clinical and laboratory characteristics. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43(June 2016):188–93.
46. Dantas-Torres F, Brandão-Filho SP. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Estado de Pernambuco. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39(4):352–6.



47. DATASUS. Ministério da Saúde/SVS – Sistema de informação de Agravos de notificação – Sinan Net. Leishmaniose Visceral [Internet]. 2017. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defcto.htm.exe?sinannet/cnv/leishvbr.def>
48. Inês M, Dourado C, Ichihara MYT, Loureiro S. Epidemiologia Da Leishmaniose Tegumentar Americana E Suas Relações Com a Lavoura E O Garimpo , Em Localidade Do Estado Da Bahia ( Brasil ). 1989;
49. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. Ser A Normas e Manuais Técnicos. 2007;180.
50. Lima AP, Minelli L, Teodoro U, Comunello É. Distribuição da leishmaniose tegumentar por imagens de sensoramento remoto orbital, no Estado do Paraná, Brasil. *An Bras Dermatol*. 2002;77(6):681–92.
51. DATASUS. Ministério da Saúde/SVS – Sistema de informação de Agravos de notificação – Sinan Net. Leishmaniose Tegumentar Americana.
52. Gomes T, Silveira V, Mara S, Aristides A, Bertolini DA, Teodoro U, et al. Observações sobre o diagnóstico laboratorial e a epidemiologia da leishmaniose tegumentar no Estado do Paraná , sul do Brasil Observations on laboratory diagnosis and cutaneous leishmaniasis epidemiology in the State of Paraná , South of Brazil. 1999;32(4):413–23.
53. Alves WA, Bevilacqua PD. Reflexões sobre a qualidade do diagnóstico da leishmaniose visceral canina em inquéritos epidemiológicos: o caso da epidemia de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 1993-1997. *Cad Saude Publica*. 2004;20(1):259–65.
54. Kopterides P, Mourtzoukou EG, Skopelitis E, Tsavaris N, Falagas ME. Aspects of the association between leishmaniasis and malignant disorders. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101(12):1181–9.
55. Friedman R, Hanson S, Goldberg LH. Squamous cell carcinoma arising in a Leishmania scar. *Dermatol Surg*. 2003;29(11):1148–9.
56. Kargi E, Güngör E, Aslan G, Erdogan B. Epidermoid carcinoma in cutaneous leishmaniasis scar. *Ann Plast Surg*. 2001;46(6):657–8.
57. Morsy TA, Mangoud AM, al Seghayer SM. Cutaneous leishmaniasis and basal cell carcinoma in a patient from Al Baha, Saudi Arabia. *J Egypt Soc Parasitol*. 1992;22(1):167–70.
58. Suster S, Ronnen M. Basal cell carcinoma arising in a Leishmania scar. *Int J Dermatol*. 1988;27(3):175–6.
59. Kocyyigit A, Keles H, Selek S, Guzel S, Celik H, Erel O. Increased DNA damage and oxidative stress in patients with cutaneous leishmaniasis. *Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2005;585(1–2):71–8.
60. Manzillo VF, Pagano A, Guglielmino R, Gradoni L, Restucci B, Oliva G. Extranodal gammadelta-T-cell lymphoma in a dog with leishmaniasis. *Vet Clin Pathol*. 2008;37(3):298–301.
61. Ferro S, Palmieri C, Cavicchioli L, Zan G De, Aresu L, Benali SL. Leishmania Amastigotes in Neoplastic Cells of 3 Nonhistiocytic Canine Tumors. *Vet Pathol*. 2013;50(5):749–52.
62. Da Cunha Peixoto T, De Freitas JL, De Farias SS, Filho CHV, Larangeira DF, Mascarenhas MB, et al. Linfoma primário cardíaco associado à leishmaniose visceral em cão - Relato de Caso. *Rev Bras Med Vet*. 2016;38(Iv):47–54.
63. Matzner Y, Behar A, Beer E, Gunders AE, Hershko C. Systemic leishmaniasis mimicking malignant histiocytosis. *Cancer*. 1979;43(1):398–402.
64. Sabri A, Khatib L, Kanj-Sharara S, Hussein ST, Nuwayri-Salti N, Semaan R, et al. Leishmaniasis of the auricle mimicking carcinoma. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg*. 2009;30(4):285–7.
65. Domingues M, Menezes Y, Ostronoff F, Calixto R, Florencio R, Sucupira A, et al. Coexistence of leishmaniasis and hodgkin's lymphoma in a lymph node. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):184–5.
66. Khorsandi-Ashtiani MT, Hasibi M, Yazdani N, Paydarfar JA, Sadri F, Mirashrafi F, et al. Auricular leishmaniasis mimicking squamous cell carcinoma. *J Laryngol Otol*. 2009;123(8):915–8.
67. Bielory BP, Lari HB, Mirani N, Kapila R, Fitzhugh VA, Turbin RE. Conjunctival squamous cell carcinoma harboring Leishmania amastigotes in a human immunodeficiency virus-positive patient. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(9):1230–1.
68. Alves Rodrigues RTG, Medeiros VB, Borges IL, De Oliveira ZCR, Batista JS, Filgueira KD. Linfoma intranasal em cão: Aspectos clinicopatológicos e imunoistoquímicos. *Acta Vet Bras*. 2016;10(1):84–91.
69. Kumar R, Daga MK, Kamble NL, Sothwal A, Singh T, Nayak HK, et al. Rare association of Visceral leishmaniasis with Hodgkin's disease: A case report. *Infect Agent Cancer [Internet]*. 2011;6(1):17. Available from: <http://www.infectagents-cancer.com/content/6/1/17>
70. França TCC, Santos MG dos, Figueroa-Villar JD. Malária: aspectos históricos e quimioterapia. *Quim Nova*. 2008;31(5):1271–8.
71. Brasil. Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária. 2007.
72. George J, Blanford S, Thomas MB, Baker TC. Malaria mosquitoes host-locate and feed upon caterpillars. *PLoS One*. 2014;9(11):1–6.
73. Paraense WL. O ciclo exoeritrocitário dos parasitos da malária. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1944 Dec;41(3):469–93.
74. Siqueira-batista R, Vitorino R, Freitas RDB, Alberto L, Goreti M, Oliveira DA, et al. Malária por Plasmodium falciparum : estudos proteômicos. 2012;24(4):394–400.
75. Limudomporn P, Moonsom S, Leartsakulpanich U, Suntornthiticharoen P, Petmitr S, Weinfeld M, et al. Characterization of Plasmodium falciparum ATP-dependent DNA helicase RuvB3. *Malar J*. 2016;15(1):1–10.
76. WHO - World Health Organization. Malária. Vol. 91. 2017. p. 399–404. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/%3E>.
77. DATASUS. Ministério da Saúde/SVS – Sistema de informação de Agravos de notificação – Sinan Net. Malária [Internet]. 2017. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defcto.htm.exe?sinannet/cnv/malabr.def>
78. Brasil. Ministério da Saúde. Ações do Programa de Malária [Internet]. 2017. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/>

- index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/662-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/malaria/11344-orientacoes
79. World Health Organization. Fact Sheet: World Malaria Report 2016 [Internet]. 2017. Available from: <http://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2016/en/>
  80. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Malaria and Some Polyomaviruses (Sv40, Bk, Jc, and Merkel Cell Viruses). IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum [Internet]. 2014;104:9–350. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26173303%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4781363>
  81. Tavani A, Vecchia C La, La Vecchia C, Franceschi S, Serraino D, Carbone A. Medical history and risk of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Eur J.* 2000;9(1):59–64.
  82. Vineis P, Crosignani P, Sacerdote C, Fontana A, Miligi L, Nanni O, et al. Haematopoietic cancer and medical history : a multicentre case control study Haematopoietic cancer and medical history : a multicentre case control study. 2000;(August 2005):431–6.
  83. Ross R, Nichols P, Wright W, Lukes R, Dworsky R, Paganini-Hill A, et al. Asbestos Exposure and Lymphomas of the Gastrointestinal Tract and Oral Cavity. *Lancet.* 1982;320(8308):1118–20.
  84. N. M, E. M, H. J, S. K, E. B, N. M, et al. Associations between Burkitt lymphoma among children in Malawi and infection with HIV, EBV and malaria: Results from a case-control study. *PLoS One.* 2008;3(6).
  85. Nascimento MC. Malaria may influence the transmission of kaposi sarcoma associated herpesvirus in endemic areas. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;67(1).
  86. Cottoni F, Masala MV, Pattaro C, Pirodda C, Montesu MA, Satta R, et al. Classic Kaposi sarcoma in northern Sardinia: A prospective epidemiologic overview (1977-2003) correlated with malaria prevalence (1934). *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(6):990–5.
  87. Serraino D, Corona RM, Giuliani M, Farchi F, Sarmati L, Uccella I, et al. Infection with human herpesvirus type 8 and Kaposi's sarcoma in a central Italian area formerly endemic for malaria. *Infection.* 2003;31(1):47–50.
  88. Ascoli V, Belli S, Benedetti M, Trinca S, Ricci P, Comba P. High incidence of classic Kaposi's sarcoma in Mantua, Po Valley, Northern Italy (1989–1998). *Br J Cancer.* 2001 Aug 31;85(3):379–82.
  89. Elson JK, Beebe-Dimmer JL, Morgenstern H, Chilkuri M, Blanchard J, Lentsch AB. The Duffy Antigen/Receptor for Chemokines (DARC) and prostate-cancer risk among Jamaican men. *J Immigr Minor Heal.* 2011;13(1):36–41.
  90. Thomas L. Malaria gene linked to prostate-cancer incidence. *Lancet Oncol.* 2005;6(5):266.
  91. Lu SN, Lin TM, Chen CJ, Chen JS, Liaw YF, Chang WY, et al. A case-control study of primary hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Cancer.* 1988;62(9):2051–5.
  92. M. O, R. S, S.K. L. Grade of malignancy of cervical cancer in regions of Uganda with varying malarial endemicity. *Int J Cancer.* 2002;99(5):737–41.
  93. Chen CJ, Lian KY, Chang YS, Wang YF, Hsieh T, Hsu MM, et al. Multiple risk factors of nasopharyngeal carcinoma: Epstein-Barr virus, malarial infection, cigarette smoking and familial tendency. *Anticancer Res.* 1990;10(2 B):547–53.
  94. Rainey JJ, Mwanda WO, Wairimu P, Moormann AM, Wilson ML, Rochford R. Spatial distribution of Burkitt's lymphoma in Kenya and association with malaria risk. *Trop Med Int Heal.* 2007;12(8):936–43.
  95. Johnston WT, Mutalima N, Sun D, Emmanuel B, Bhatia K, Aka P, et al. Relationship between Plasmodium falciparum malaria prevalence, genetic diversity and endemic Burkitt lymphoma in Malawi. *Sci Rep [Internet].* 2015;4(1):3741. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep03741>
  96. Falavigna-Guilherme AL, Silva K, Araújo SM, Tobias ML, Falavigna DLM. Cisticercose em animais abatidos em Sabáudia, Estado do Paraná. *Arq Bras Med Vet e Zootec.* 2006;58(5):950–1.
  97. Barbosa AP, Costa-Cruz JM, Silva AS, Campos DMB. Cisticercose: fatores relacionados à interação parasito-hospedeiro, diagnóstico e soroprevalência. *Rev Patol Trop.* 2000;29(1):17–34.
  98. Dos Santos JMG, Barros MCRB. Cysticercus bovis e cysticercus cellulosae: endoparasitas de importância no comércio da carne. *Rev em Agronegocio e Meio Ambient.* 2009;2(1):21–39.
  99. Montero R, Flisser A, Madrazo I, Cuevas C, Ostrosky-Wegman P. Mutation at the HPRT locus in patients with neurocysticercosis treated with praziquantel. *Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen.* 1994;305(2):181–8.
  100. Lam JC, Robinson SR, Schell A, Vaughan S. Pulmonary neuroendocrine carcinoma mimicking neurocysticercosis: A case report. *J Med Case Rep.* 2016;10(1):1–4.
  101. T Osvaldo M T Osvaldo M T Osvaldo M T Osvaldo M Takayanagui akayanagui akayanagui akayanagui akayanagui OM, João P João P João P João P Leite Leite Leite Leite JP. Neurocisticercose Neurocysticercosis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2001;34(3):283–90.
  102. Leal Filho MB, De Castro JAF, Marcelo MA, De Almeida Xavier A, De Almeida BR, De Moraes RKP, et al. Forma tumoral de neurocisticercose relato de caso. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002;60(3 B):844–6.
  103. Paiva ALC, Veiga JCE, Silva JM de A. IMAGENES EN MEDICINA Forma tumoral de la neurocisticercosis. 2015;75:7680.
  104. Kimura-Hayama ET, Higuera JA, Corona-Cedillo R, Chávez-Macías L, Perochena A, Quiroz-Rojas LY, et al. Neurocysticercosis: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics.* 2010 Oct;30(6):1705–19.
  105. Villagran J, Olvera JE. Cisticercosis humana, estudio clínico y patológico de 481 casos de autopsia. *Patologia (Mex).* 1988;149–56.
  106. Dubey JP, Jones JL. Toxoplasma gondii infection in humans and animals in the United States. *Int J Parasitol.* 2008;38(11):1257–78.
  107. Kompall-Cristo A, Britto C, Fernandes O. Molecular diagnosis of toxoplasmosis: a review. *Bras Patol Med Lab.* 2005;4(4):229–35.
  108. Wolf A, Cowen D, Paige B. Human toxoplasmosis: Occurrence in infants as an encephalomyelitis verification by transmission to animals. *Science (80- ).* 1939;89(2306):226–7.
  109. Millar PR, Daguer H, Vicente RT, Da Costa T, Sobreiro LG, Amendoeira MRR. Toxoplasma gondii: Estudo soro-epidemiológico de suínos da região Sudoeste do Estado do Paraná. *Pesqui Vet Bras.* 2008;28(1):15–8.

- 110.P. DJ. The History of *Toxoplasma gondii*—The First 100 Years. *J Eukaryot Microbiol.* 2008;55(6):467–75.
- 111.Dubey JPJP. The Life Cycle of *Toxoplasma gondii*. *Toxoplasma Mol Cell Biol.* 2007;3–31.
- 112.Zhou P, Chen Z, Li H-L, Zheng H, He S, Lin R-Q, et al. *Toxoplasma gondii* infection in humans in China. *Parasit Vectors.* 2011;4(1):165.
- 113.Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11(2):267–99.
- 114.Thirugnanam S, Rout N, Gnanasekar M. Possible role of *Toxoplasma gondii* in brain cancer through modulation of host microRNAs. *Infect Agent Cancer.* 2013;8(1):1.
- 115.Brasil, Saúde M da. Portaria no 2.472, de 31 de agosto de 2010 [Internet]. Portaria no 2.472, de 31 de agosto de 2010 Brasília; 2010 p. 1–6. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2005/prt0033\\_14\\_07\\_2005.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2005/prt0033_14_07_2005.html)
- 116.Brasil. Ministério da Saúde. Portaria No 1.984, de 12 de setembro de 2014. 2014.
- 117.Brasil. Ministério da Saúde. Portaria No 1.271, de 06 de junho de 2014 [Internet]. 2014. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1271\\_06\\_06\\_2014.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1271_06_06_2014.html)
- 118.Dario Capobianco J, Mitsuka Breganó R, Maria Ruiz Lopes Mori F, Teodorico Navarro I, Sawczuk de Arruda Campos J, Tsuiko Tatakihara L, et al. *Toxoplasmose* adquirida na gestação e *toxoplasmose* congênita: uma abordagem prática na notificação da doença. *Epidemiol e Serviços Saúde.* 2016;25(1):1–10.
119. BRASIL M da S. PORTARIA NO - 204, DE 17 DE FEVEREIRO DE 2016 Define. 2016;2014. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0204\\_17\\_02\\_2016.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0204_17_02_2016.html)
- 120.Brasil. Boletim Eletrônico Epidemiológico Surto de *toxoplasmose* adquirida, Anápolis – GO, fevereiro de 2006. 2007;
- 121.Brasil M da S. Investigação de casos de *toxoplasmose* aguda em Paraty e Angra dos Reis – Rio de Janeiro, Agosto de 2010. *Bol Epidemiológico.* 2012;43(2):12–6.
- 122.Fitzpatrick FA. Inflammation, carcinogenesis and cancer. *Int Immunopharmacol.* 2001;1(9–10):1651–67.
- 123.Thomas F, Lafferty KD, Brodeur J, Elguero E, Gauthier-Clerc M, Misse D. Incidence of adult brain cancers is higher in countries where the protozoan parasite *Toxoplasma gondii* is common. *Biol Lett.* 2012;8(1):101–3.
- 124.Lafferty KD. Can the common brain parasite, *Toxoplasma gondii*, influence human culture? *Proc R Soc B Biol Sci.* 2006;273(1602):2749–55.
- 125.Benson VS, Green J, Beral V. The relationship between owning a cat and the risk of developing a brain cancer in a prospective study of UK women: comment on Thomas et al. *Biol Lett.* 2012;8(6):1040–1.
- 126.Vittecoq M, Elguero E, Lafferty KD, Roche B, Brodeur J, Gauthier-Clerc M, et al. Brain cancer mortality rates increase with *Toxoplasma gondii* seroprevalence in France. *Infect Genet Evol.* 2012;12(2):496–8.
- 127.Zeiner GM, Norman KL, Thomson JM, Hammond SM, Boothroyd JC. *Toxoplasma gondii* infection specifically increases the levels of key host microRNAs. *PLoS One.* 2010;5(1).
- 128.Laliberté J, Carruthers VB. Host cell manipulation by the human pathogen *Toxoplasma gondii*. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65(12):1900–15.
- 129.Weiss LM. The development and biology of bradyzoites of *toxoplasma gondii*. *Front Biosci.* 2000;5(1):d391.
- 130.Bohne W, Holpert M, Gross U. Stage differentiation of the protozoan parasite *Toxoplasma gondii*. *Immunobiology.* 1999;201(2):248–54.
- 131.Wrensch M, Bondy ML, Wiencke J, Yost M. Environmental risk factors for primary malignant brain tumors: A review. *J Neurooncol.* 1993;17(1):47–64.
- 132.Ryan P, Hurley SF, Johnson AM, Salzberg M, Lee MW, North JB, et al. Tumours of the brain and presence of antibodies to *Toxoplasma gondii*. *Int J Epidemiol.* 1993;22(3):412–9.
- 133.Lüder CGK, Gross U, Lopes MF. Intracellular protozoan parasites and apoptosis: Diverse strategies to modulate parasite-host interactions. *Trends Parasitol.* 2001;17(10):480–6.