



# SERVIÇOS E CUIDADOS EM SAÚDE

# 3

Francisca de Fátima dos Santos Freire  
(Organizadora)

  
Ano 2021



# SERVIÇOS E CUIDADOS EM SAÚDE

# 3

Francisca de Fátima dos Santos Freire  
(Organizadora)

**Atena**  
Editora  
Ano 2021

### **Editora Chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

### **Assistentes Editoriais**

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

### **Bibliotecária**

Janaina Ramos

### **Projeto Gráfico e Diagramação**

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

### **Imagens da Capa**

Shutterstock

### **Edição de Arte**

Luiza Alves Batista

### **Revisão**

Os Autores

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

### **Conselho Editorial**

#### **Ciências Humanas e Sociais Aplicadas**

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense  
Prof. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – Universidade Federal Fluminense  
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa  
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília  
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia  
Profª Drª Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo  
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá  
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima  
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros  
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie de Maria Ausiliatrice  
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador  
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense  
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas  
Profª Drª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Pablo Ricardo de Lima Falcão – Universidade de Pernambuco  
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador  
Prof. Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Vanessa Ribeiro Simon Cavalcanti – Universidade Católica do Salvador  
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

#### **Ciências Agrárias e Multidisciplinar**

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano  
Prof. Dr. Arinaldo Pereira da Silva – Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará  
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Profª Drª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados  
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia  
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará  
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido  
Prof. Dr. Jayme Augusto Peres – Universidade Estadual do Centro-Oeste  
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa  
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

## **Ciências Biológicas e da Saúde**

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília  
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás  
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí  
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina  
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira  
Prof. Dr. Fernando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra  
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia  
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco  
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará  
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federacl do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados  
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino  
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

## **Ciências Exatas e da Terra e Engenharias**

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto  
Profª Drª Ana Grasielle Dionísio Corrêa – Universidade Presbiteriana Mackenzie  
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás  
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás  
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará  
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho  
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande

Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Sidney Gonçalves de Lima – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

#### **Linguística, Letras e Artes**

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins  
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro  
Profª Drª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará  
Profª Drª Edna Alencar da Silva Rivera – Instituto Federal de São Paulo  
Profª Drª Fernanda Tonelli – Instituto Federal de São Paulo,  
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões  
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná  
Profª Drª Miraniide Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará  
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste  
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

#### **Conselho Técnico Científico**

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo  
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza  
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba  
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí  
Profª Ma. Adriana Regina Vettorazzi Schmitt – Instituto Federal de Santa Catarina  
Prof. Dr. Alex Luis dos Santos – Universidade Federal de Minas Gerais  
Prof. Me. Alexsandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional  
Profª Ma. Aline Ferreira Antunes – Universidade Federal de Goiás  
Profª Drª Amanda Vasconcelos Guimarães – Universidade Federal de Lavras  
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão  
Profª Ma. Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa  
Profª Drª Andrezza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico  
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia  
Profª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá  
Profª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais  
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco  
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar  
Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos  
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Me. Carlos Augusto Zilli – Instituto Federal de Santa Catarina  
Prof. Me. Christopher Smith Bignardi Neves – Universidade Federal do Paraná  
Profª Drª Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo  
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas  
Prof. Me. Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará  
Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília  
Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa

Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás  
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia  
Prof. Me. Edson Ribeiro de Britto de Almeida Junior – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases  
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina  
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil  
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita  
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás  
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí  
Prof. Dr. Everaldo dos Santos Mendes – Instituto Edith Theresa Hedwing Stein  
Prof. Me. Ezequiel Martins Ferreira – Universidade Federal de Goiás  
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora  
Prof. Me. Fabiano Eloy Atilio Batista – Universidade Federal de Viçosa  
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas  
Prof. Me. Francisco Odécio Sales – Instituto Federal do Ceará  
Prof. Me. Francisco Sérgio Lopes Vasconcelos Filho – Universidade Federal do Cariri  
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo  
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária  
Prof. Me. Givanildo de Oliveira Santos – Secretaria da Educação de Goiás  
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina  
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro  
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza  
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia  
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College  
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará  
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social  
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe  
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay  
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco  
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás  
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFGA  
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia  
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis  
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR  
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará  
Profª Ma. Lilian de Souza – Faculdade de Tecnologia de Itu  
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ  
Profª Drª Lúvia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Dr. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe  
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná  
Profª Ma. Luana Ferreira dos Santos – Universidade Estadual de Santa Cruz  
Profª Ma. Luana Vieira Toledo – Universidade Federal de Viçosa  
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados  
Prof. Me. Luiz Renato da Silva Rocha – Faculdade de Música do Espírito Santo  
Profª Ma. Luma Sarai de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas  
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos

Prof. Me. Marcelo da Fonseca Ferreira da Silva – Governo do Estado do Espírito Santo  
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior  
Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo  
Profª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará  
Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Prof. Dr. Pedro Henrique Abreu Moura – Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais  
Prof. Me. Pedro Panhoca da Silva – Universidade Presbiteriana Mackenzie  
Profª Drª Poliana Arruda Fajardo – Universidade Federal de São Carlos  
Prof. Me. Rafael Cunha Ferro – Universidade Anhembi Morumbi  
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Me. Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília  
Prof. Me. Renato Faria da Gama – Instituto Gama – Medicina Personalizada e Integrativa  
Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal  
Prof. Me. Robson Lucas Soares da Silva – Universidade Federal da Paraíba  
Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco  
Profª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão  
Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo  
Profª Ma. Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana  
Profª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo  
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

**Bibliotecária:** Janaina Ramos  
**Diagramação:** Camila Alves de Cremona  
**Correção:** Mariane Aparecida Freitas  
**Edição de Arte:** Luiza Alves Batista  
**Revisão:** Os Autores  
**Organizadora:** Francisca de Fátima dos Santos Freire

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

S491 Serviços e cuidados em saúde 3 / Organizadora Francisca de Fátima dos Santos Freire. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-200-2

DOI 10.22533/at.ed.002211806

1. Saúde. I. Freire, Francisca de Fátima dos Santos (Organizadora). II. Título.

CDD 613

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

**Atena Editora**

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)

contato@atenaeditora.com.br

## DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa.

## APRESENTAÇÃO

A obra “Organização Serviços e Cuidados em Saúde”, consiste em uma série de livros da Atena Editora, que tem como objetivo primeiro a discussão de temas científicos, com ênfase na produção da saúde: na gestão e na linha de cuidado da saúde pública. As publicações que compõem esse ensaio são frutos de estudos desenvolvidos em diversas instituições de ensino e pesquisa que resistem na defesa da ciência.

A temática arrolada nos instiga a profundas reflexões e inquietações. Iremos apresentar de forma categorizada e interdisciplinar em quatro volumes. As produções nascem dos estudos, pesquisas, relatos de experiência e/ou revisões que perpassam nos diversos cenários que se produzem saúde, quer seja na gestão ou na atenção.

O primeiro seguimento é destinado a uma análise das estratégias de gestão que são adotadas na Organização dos Serviços e Cuidados em Saúde, destacando-se os desafios e limitações enfrentados pelos atores sociais que estão imersos nos pontos de atenção a saúde. Entendemos, que o cuidado em saúde possui diversos significados e é constituído das ações de profissionais de saúde. No contexto do cenário do Século XXI, com as motivações da Pandemia da Covid-19, se faz imperativo o conhecimento, a habilidade, a resolutividade e a luz ética para gerir saúde, na perspectiva da integralidade do cuidado, no intuito de garantir a qualidade da atenção.

Na segunda seção a ênfase da discussão é direcionada as estratégias da linha de cuidado na atenção primária, secundária e terciária, atentando-se para as estratégias de cuidado para as minorias, para os pacientes críticos e para a reabilitação. Os resultados e discussões defendidos sinalizam a necessidade do fortalecimento das Políticas Públicas, no sentido do financiamento e suporte da rede, para que o objetivo pleiteado possa ser cumprido, tentando diminuir a grande lacuna das iniquidades ainda presentes em nossa sociedade.

No terceiro volume têm destaque o Programa de Atenção Integral a Saúde do Adulto (PAISA), destaca-se que a população adulta e idosa vem apresentando nas últimas décadas um significativo aumento. Assim, justifica-se o espaço de discussão das interfaces da saúde do adulto, com destaque a temas relacionados a violência no trânsito, saúde do trabalhador, terapia antimicrobiana, reabilitação na Covid-19, dentre outros temas tão necessários para o meio acadêmico e social.

O último seguimento, têm destaque as contribuições da Política Nacional de Saúde Mental, a Integralidade do Cuidado e a Política de Humanização na Atenção Psicossocial, enfatizando as contribuições da efetivação de tal política, além disso, essa política visa à constituição de uma rede de dispositivos diferenciados que permitam a atenção ao portador de sofrimento mental no seu território e ainda, ações que permitam a reabilitação psicossocial por meio da inserção pelo trabalho, cultura e lazer. Reafirmando, assim, a

necessidade da formação profissional permanente, que instigue o trabalhador da saúde a reinventar suas ações e ressignificar seus saberes e práticas, criando outras estratégias de cuidado, provocando reflexões contínuas e instituindo mais saberes e práticas que visam a superar os entraves descritos anteriormente.

Que a luz da ciência te incomode profundamente, para que consiga mergulhar na apreciação dos diversos temas instigantes que seguem e que assim, o aprendizado possa contribuir para o aperfeiçoamento do ser e das práticas a exercerem em cada espaço que estiverem, por mais longínquo que seja. Sabemos o quão importante é a divulgação científica, por isso evidenciamos também a estrutura da Atena Editora capaz de oferecer uma plataforma consolidada e confiável para estes pesquisadores exporem e divulguem seus resultados.

Francisca de Fátima dos Santos Freire

## SUMÁRIO

### **CAPÍTULO 1..... 1**

#### **ANGIOEDEMA CAUSADO POR MEDICAMENTOS INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA**

Ana Letícia Rossetti Bento  
Andressa Assis Machado  
Bruna Loss de Souza  
Camilla Fazolin Amorim  
Líria Pimenta Dias  
André Nunes de Carvalho e Castro  
Paulo Fernandes Corrêa  
Bernardo Carneiro de Sousa Guimarães

**DOI 10.22533/at.ed.0022118061**

### **CAPÍTULO 2..... 13**

#### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM PACIENTES CADASTRADOS NO PROGRAMA HIPERDIA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE-SUS**

Lenice Renz  
Andreia Ferreira da Silva  
Uziel Ferreira Suwa

**DOI 10.22533/at.ed.0022118062**

### **CAPÍTULO 3..... 26**

#### **AVALIAÇÃO DOS SERVIÇOS DE ESTOMATOLOGIA DA CIDADE DE MAPUTO – MOÇAMBIQUE, 2016**

Lorena Antônia de Avelino Lopes  
Maria Rejane Ferreira da Silva  
Eduarda Ângela Pessoa Cesse

**DOI 10.22533/at.ed.0022118063**

### **CAPÍTULO 4..... 43**

#### **AVALIAÇÃO DO EFEITO GASTROPROTETOR DE IBP'S EM PACIENTES UTILIZANDO AINES: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Ana Rosa Crisci  
Carolina Bernardo Ribeiro  
Jessica de Moura Ferreira  
Raissa de Paula Cardoso  
Wilson Roberto Malfará

**DOI 10.22533/at.ed.0022118064**

### **CAPÍTULO 5..... 55**

#### **ANÁLISE DOS ACIDENTES DE TRÂNSITO ENVOLVENDO CICLISTAS EM RIBEIRÃO PRETO/SÃO PAULO**

Adrieli Letícia Dias dos Santos  
André Lucirton Costa

**DOI 10.22533/at.ed.0022118065**

<b>CAPÍTULO 6</b> .....	<b>68</b>
<b>BIÓPSIA TRANSORAL DO CORPO VERTEBRAL C2: UMA VIA ALTERNATIVA PARA LESÕES DE CABEÇA E PESCOÇO</b>	
Renato Barboza da Silva Neto Luís Marcelo Ventura	
<b>DOI 10.22533/at.ed.0022118066</b>	
<b>CAPÍTULO 7</b> .....	<b>74</b>
<b>AVALIAÇÃO DO USO DE <i>MENTHA PIPERITA</i> COMO REPELENTE ALTERNATIVO EM CREMES E AROMATIZADORES NO MUNICÍPIO DE CONTAGEM – MG</b>	
Gabriella Alves Maurício Larissa Cristina Morais Resende Adriana Mara Vasconcelos Fernandes de Oliveira Luciana Godoy Pellucci de Souza	
<b>DOI 10.22533/at.ed.0022118067</b>	
<b>CAPÍTULO 8</b> .....	<b>79</b>
<b>AÇÕES PREVENTIVAS ADOTADAS PELA UNIDADE DE REABILITAÇÃO FÍSICA DURANTE A PANDEMIA DO CORONAVÍRUS</b>	
Maria Vitória de Lima Dal Forno	
<b>DOI 10.22533/at.ed.0022118068</b>	
<b>CAPÍTULO 9</b> .....	<b>84</b>
<b>A UTILIZAÇÃO DE CANNABINÓIDES NA FISIOPATOLOGIA DERMATOLÓGICA - UMA NOVA PERSPECTIVA DE TRATAMENTO</b>	
Thaise Nascimento de Souza Zaniele Ferreira de Abreu Tibério Cesar Lima de Vasconcelos	
<b>DOI 10.22533/at.ed.0022118069</b>	
<b>CAPÍTULO 10</b> .....	<b>92</b>
<b>ATUAÇÃO FONOAUDIOLÓGICA NA PARALISIA FACIAL DECORRENTE DE SÍNDROME GENÉTICA NÃO IDENTIFICADA: RELATO DE CASO</b>	
Wânia Lúcia Poubel Amanda José da Silva Manoella Silvério Figueira Nicolly Pereira Hubner	
<b>DOI 10.22533/at.ed.00221180610</b>	
<b>CAPÍTULO 11</b> .....	<b>102</b>
<b>AVALIAÇÃO DE CONHECIMENTO EM PROTEÇÃO RADIOLÓGICA NA COMUNIDADE ACADÊMICA: UM ESTUDO TRANSVERSAL</b>	
Mônica Oliveira Bernardo Maria Luiza Coelho Gozzano Flávio Morgado Alair Augusto Sarmet Moreira Damas dos Santos Cibele Isaac Saad Rodrigues	

Fernando Antônio de Almeida  
DOI 10.22533/at.ed.00221180611

**CAPÍTULO 12..... 114**

**DISFUNÇÃO NAS CÉLULAS T REGULATÓRIAS FAVORECE HAM/TSP EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HTLV-1: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Greice Carolina Santos da Silva  
Ana Carolina Marinho Monteiro Lima  
Luciane Amorim Santos  
Luana Leandro Gois

**DOI 10.22533/at.ed.00221180612**

**CAPÍTULO 13..... 129**

**CONSIDERAÇÕES SOBRE A EJACULAÇÃO PRECOCE NO CONTEXTO DA PANDEMIA DO NOVO CORONAVIRUS – COVID-19**

Katiuscia Leão

**DOI 10.22533/at.ed.00221180613**

**CAPÍTULO 14..... 140**

**UTILIZAÇÃO DE ESCORES NÃO-INVASIVOS NA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA**

Laísa Simakawa Jimenez  
Elinton Adami Chaim  
Everton Cazzo

**DOI 10.22533/at.ed.00221180614**

**CAPÍTULO 15..... 149**

**INTEGRALIDADE NO PRÉ-NATAL SOB A PERSPECTIVA DE PUÉRPERAS EM UMA CIDADE DO INTERIOR DE MINAS GERAIS**

Ildiane Aparecida Gonçalves  
Amanda Mota Pacheco  
Tatiane Celeiro Nascimento  
Maria Augusta Coutinho de Andrade Oliveira  
Luisa Carvalho Vieira  
Ronan Prudente de Oliveira  
Mabelle Fragoso de Souza  
Sara Ferreira Ribeiro  
Rafael Caneschi de Souza  
Amanda Fontes de Carvalho Pinto  
Fernando Gravina Fortuci Lopes

**DOI 10.22533/at.ed.00221180615**

**CAPÍTULO 16..... 163**

**SOBRECARGA DE CUIDADOS DECORRENTE DA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Rozemy Magda Vieira Gonçalves  
Terezinha de Fátima Gorreis  
Rosane Maria Sordi

Rochelly Gomes Hahn

**DOI 10.22533/at.ed.00221180616**

**CAPÍTULO 17..... 171**

**TERAPIA ANTIMICROBIANA: AVALIAÇÃO DA FORMAÇÃO ACADÊMICA EM DIFERENTES CURSOS DA SAÚDE**

Fabiana Tonial

Gabrieli Taís Welter

Henrique Perosa Scapin

Mônica Manica

Rodrigo Alberton da Silva

Gabriela Spessatto

**DOI 10.22533/at.ed.00221180617**

**CAPÍTULO 18..... 182**

**LEVANTAMENTO DE CASOS DE ACIDENTES OFÍDICOS NAS CIDADES DE ABADIA DOS DOURADOS, ESTRELA DO SUL E IRAÍ DE MINAS**

Maria Eduarda Fernandes Borges

Dayanne Cristina Luiza de Lima

Cássio Resende de Moraes

**DOI 10.22533/at.ed.00221180618**

**CAPÍTULO 19..... 195**

**MEASURING THE STRUCTURAL VALIDITY OF TWO NORDOFF-ROBBINS SCALES FOR A PATIENT WITH TUBEROUS SCLEROSIS**

Aline Moreira Brandão André

Cristiano Mauro Assis Gomes

Cybelle Maria Veiga Loureiro

**DOI 10.22533/at.ed.00221180619**

**CAPÍTULO 20..... 213**

**MÉTODOS DE AQUECIMENTO UTILIZADOS NA PREVENÇÃO DE HIPOTERMIA NO NEONATO PRÉ-TERMO NO PÓS-PARTO: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Graziele de Sousa Costa

Luciana Moraes de Oliveira

Suzane Laura Silva de Carvalho

Raquel Alves Carvalho

Marília Rosendo Rodrigues Soares

Mara Wanessa Lima e Silva

Marana da Silva Lial

Nathaly Marques Santos

Mickaelle Bezerra Calaça

**DOI 10.22533/at.ed.00221180620**

**SOBRE A ORGANIZADORA..... 223**

**ÍNDICE REMISSIVO..... 224**

# CAPÍTULO 12

## DISFUNÇÃO NAS CÉLULAS T REGULATÓRIAS FAVORECE HÂM/TSP EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HTLV-1: UMA REVISÃO NARRATIVA

Data de aceite: 01/06/2021

Data de submissão: 06/04/2021

### **Greice Carolina Santos da Silva**

Universidade Católica do Salvador  
Salvador – Bahia  
<http://lattes.cnpq.br/2788869785815903>

### **Ana Carolina Marinho Monteiro Lima**

Universidade Católica do Salvador  
Salvador – Bahia  
<http://lattes.cnpq.br/0058026920259172>

### **Luciane Amorim Santos**

Universidade Católica do Salvador e Escola  
Bahiana de Medicina e Saúde Pública  
Salvador – Bahia  
<http://lattes.cnpq.br/5234646852674978>

### **Luana Leandro Gois**

Universidade Católica do Salvador e Escola  
Bahiana de Medicina e Saúde Pública  
Salvador – Bahia  
<http://lattes.cnpq.br/4929550925767587>

**RESUMO:** O vírus linfotrópico das células T humanas do tipo 1 (HTLV-1) é um agente viral causador de diferentes doenças, dentre as quais se destaca a mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP). A HAM/TSP é uma doença crônica, caracterizada pela hiperativação de células do sistema imune e elevação de marcadores inflamatórios. Nesse sentido, as células T regulatórias (Treg), a partir da supressão da resposta inflamatória, podem

possuir um papel fundamental de controlar o dano ao tecido nervoso associado à infecção viral. No entanto, a infecção pelo HTLV-1 causa diversas alterações nas células do sistema imune levando a um prejuízo funcional destas, podendo assim favorecer doenças associadas à infecção. Considerando isto, o objetivo deste trabalho foi realizar uma pesquisa bibliográfica sobre a interferência do HTLV-1 na capacidade funcional das células T regulatórias e seu impacto no desenvolvimento de HAM/TSP. Foi identificado que as proteínas virais do HTLV-1, TAX e HBZ, atuam modulando a expressão de proteínas dos linfócitos Tregs, especialmente o fator de transcrição FOXP3. Além disso, observou-se modulação da expressão de marcadores fenotípicos das células Tregs, assim como desregulação da produção de citocinas regulatórias. Sendo assim, durante a infecção pelo HTLV-1, os linfócitos Tregs apresentam sua capacidade funcional prejudicada, o que resulta na falha da regulação do sistema imune e pode favorecer o desenvolvimento de HAM/TSP.

**PALAVRAS-CHAVE:** Linfócitos T Reguladores. FOXP3. HTLV-1. HAM/TSP.

### DYSFUNCTIONAL REGULATORY T CELLS FAVORS HAM/TSP IN HTLV-1 INFECTED INDIVIDUALS: A NARRATIVE REVIEW

**ABSTRACT:** The human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) causes different diseases, among which the HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) stands out. HAM/TSP is a chronic disease, characterized by the overactivation of immune cells and elevation of

inflammatory markers. In this sense, regulatory T cells (Treg), by suppression of inflammatory response, may have a fundamental role in controlling the damage to nervous tissue associated with HTLV-1 infection. However, HTLV-1 infection causes several changes in the immune cells, leading to functional impairment of these cells, thus being able to favor diseases associated with the infection. Considering this, the objective of this work was to carry out a bibliographic research on the interference of HTLV-1 in the functional capacity of Treg cells and its impact on the development of HAM/TSP. It was identified that the viral proteins of HTLV-1, TAX and HBZ, act by modulating the protein expression of Treg lymphocytes, especially the transcription factor FOXP3. In addition, modulation of the expression of phenotypic markers of Treg cells was observed, as well as deregulation of the produced regulatory cytokines. Thus, during HTLV-1 infection, Treg lymphocytes have impaired functional, which results in the failure of the immune system to regulate and may favor the development of HAM/TSP.

**KEYWORDS:** Regulatory T lymphocytes. FOXP3. HTLV-1. HAM/TSP.

## 1 | INTRODUÇÃO

Em 1979, o vírus linfotrópico das células T humanas do tipo 1 (HTLV-1) foi o primeiro retrovírus humano descoberto (POIESZ et al., 1980). O genoma do HTLV-1 abriga duas fitas de RNA de sentido positivo (KANNIAN; GREEN, 2010), composto pelos genes gag, pro, pol e env, que codificam as proteínas estruturais (SEIKI et al., 1983). Ademais, o genoma viral possui a região pX, que contém genes de proteínas acessórias e regulatórias: TAX, Rex, p12, p13/p8, p30 e proteína Basic Zipper Factor (HBZ) (KANNIAN; GREEN, 2010).

O HTLV-1 possui um tropismo prioritário pelos linfócitos T CD4+, mas também é capaz de infectar linfócitos T CD8+ (RICHARDSON et al., 1990) e outras células do sistema imune. Uma vez no organismo, as enzimas virais transcriptase reversa e integrase promovem a transcrição das duas fitas de RNA em DNA e sua integração ao genoma do hospedeiro, caracterizando o provirus (GILLET et al., 2011).

Atualmente, estima-se que existam cerca de 10 a 20 milhões de indivíduos infectados pelo HTLV-1 no mundo (GESSAIN; CASSAR, 2012). A transmissão do HTLV-1 ocorre, principalmente, através da passagem dos componentes celulares do sangue de um indivíduo infectado para um indivíduo saudável, podendo haver contaminação através do contato sexual desprotegido, pela via parenteral e por transmissão vertical (SCHREIBER et al., 1996; MANNIS et al., 1992). Uma vez infectado, o indivíduo pode desenvolver uma das doenças associadas ao HTLV-1. Dentre elas, se destacam a leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL) (UCHIYAMA et al., 1977), a mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) (OSAME et al., 1986), a uveíte associada ao HTLV-1 (UH) (MOCHIZUKI et al., 1992) e a dermatite infecciosa associada ao HTLV-1 (HLELA e BITTENCOURT, 2014). Apesar disso, a maioria dos infectados são considerados assintomáticos. No entanto, esta forma de classificação vem sendo revisada, uma vez que, muitos indivíduos infectados, apesar de não apresentarem todos os sinais e sintomas de

uma das doenças associadas ao HTLV-1, acabam apresentando um ou mais sintomas inespecíficos ao longo da vida.

A HAM/TSP é uma doença crônica degenerativa de início insidioso, caracterizada pela inflamação intensa, constante e difusa por todo o sistema nervoso central, desencadeada pela infiltração parenquimatosa de linfócitos T na medula espinhal e no cérebro, com alta liberação de citocinas pró-inflamatórias, predominantemente interleucina-1beta (IL-1 $\beta$ ), IL-6, fator de necrose tumoral (TNF) e interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) (IWASAKI et al., 1992). A HAM/TSP é caracterizada por uma desmielinização irreversível e perda de astroglia, corpos celulares neuronais e axônios, que leva à rigidez ou fraqueza espástica progressiva dos membros inferiores, dor lombar, hiperreflexia e comprometimento do controle da bexiga (AZODI et al., 2017; LIU et al., 2014).

A diferenciação de linfócitos T naives em linfócitos Treg é um dos diversos mecanismos que o sistema imunológico utiliza para manter a homeostase e evitar a superativação causada pela resposta imune contra patógenos persistentes, como o HTLV-1. Estas células atuam como imunossupressoras da resposta imune, pois possuem a capacidade de inibir células apresentadoras de antígenos (APC) (ONISHI et al., 2008) e a proliferação de linfócitos T (LEVINGS et al., 2001; SUVAS et al., 2003) e controlar a inflamação a partir da liberação de citocinas anti-inflamatórias, como o fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ ) e IL-10 (TANG et al., 2004). Além disso, os linfócitos Tregs expressam o fator de transcrição forkhead box p3 (FOXP3), crucial na diferenciação em linfócito Treg. FOXP3 é essencial para a diferenciação de linfócitos T naives em linfócitos Treg, assim como para o desenvolvimento, manutenção e função dessas células, pois é responsável pela atividade reguladora desta subpopulação celular (FONTENOT; GAVIN; RUDENSKY, 2003; HORI; NOMURA; SAKAGUCHI, 2003). Logo, sugere-se que o cenário imunológico desregulado da HAM/TSP, de elevada proliferação e ativação de linfócitos T e secreção de citocinas inflamatórias, provém de uma falha dos linfócitos Tregs. Portanto, o objetivo do trabalho é realizar uma pesquisa bibliográfica sobre a interferência do HTLV-1 na capacidade de regulação do sistema imune pelos linfócitos Treg e seu impacto no desenvolvimento de HAM/TSP.

## 2 | DESENVOLVIMENTO

### 2.1 Linfócitos T Regulatórios

O sistema imunológico possui mecanismos regulatórios para manter a homeostasia e moderar a inflamação induzida pelo reconhecimento de patógenos. Os linfócitos Treg são uma subpopulação de células T considerados os principais mediadores primários da tolerância periférica (SAOUDI *et al.*, 1996). Estas células atuam como imunossupressoras e regulam negativamente a ativação da resposta imune efetora (SUVAS *et al.*, 2003;

LEVINGS *et al.*, 2001).

Os linfócitos Treg foram identificados primeiramente em 1995 por Sakaguchi e colaboradores ao analisar o potencial regulatório de células T que expressavam em sua superfície as moléculas CD4 e o CD25 (SAKAGUCHI *et al.*, 1995). A partir disso, foi demonstrado, posteriormente, que a expressão do fator de transcrição FOXP3 estava exclusivamente presente nas células T CD4+CD25+. Portanto, além de ser um fator crucial para a diferenciação de linfócitos T em linfócito Treg, o FOXP3 atua também como o responsável pela atividade (FONTENOT; GAVIN; RUDENSKY, 2003; HORI; NOMURA; SAKAGUCHI, 2003). Hoje, sabe-se que o FOXP3 é essencial para regular (positivo ou negativo) a expressão de vários genes envolvidos na atividade regulatória (BETTELLI; DASTRANGE; OUKKA, 2005). Além disso, o FOXP3 atua na regulação da expressão de marcadores fenotípicos na superfície celular que são essenciais para a funcionalidade da célula Treg, como o CD25, subreceptor da citocina IL-2, que atua na manutenção da expressão de genes associados ao crescimento e metabolismo celular (FONTENOT *et al.*, 2005); CD27, um dos responsáveis do desenvolvimento do Treg (DUGGLEBY *et al.*, 2007); o antígeno 4 associado a células T citotóxicas (CTLA-4) e receptor TNF induzido por glicocorticoide (GITR), associados a função de supressão do linfócito Treg (EPHREM *et al.*, 2013; METZLER; BURKHART; WRAITH, 1999).

Os linfócitos Treg possuem diversos mecanismos de supressão do sistema imunológico, com o intuito de manter respostas imunológicas sob controle, incluindo a liberação das citocinas regulatórias (IL-10 e TGF- $\beta$ ) (Figura 1), que atuam evitando a exacerbação de inflamação desencadeada por patógenos e suprimindo as respostas pró-inflamatórias de células T, células NK, células B, células dendríticas e macrófagos (KOMAI *et al.*, 2018; GROUX *et al.*, 1998; ARMSTRONG; JORDAN; MILLAR, 1996; MACATONIA *et al.*, 1993). Além disso, estas células são capazes de induzir apoptose das células T efetoras, ruptura metabólica, inibição da proliferação das células T efetoras e comprometimento da função das células dendríticas a partir da surperexpressão das ectoenzimas CD39 e CD73, que facilitam a conversão de ATP extracelular em adenosina (KOBIE *et al.*, 2006).

## 2.2 Vírus Linfotrópico das Células T Humanas do Tipo 1

A prevalência da infecção pelo HTLV-1 é maior em mulheres acima dos 50 anos de idade (GESSAIN; CASSAR, 2012). Dentre as regiões endêmicas do vírus, destacam-se o Japão, as ilhas do Caribe, a África Equatorial e a América Central e América do Sul (GESSAIN; CASSAR, 2012). No Brasil, estima-se que existam cerca de 800 mil pessoas infectadas pelo HTLV-1, sendo considerado o país com o número de indivíduos infectados em todo o continente americano (GESSAIN; CASSAR, 2012). Os estados do Maranhão, Bahia, Pará, Pernambuco e Amapá se destacam com alta prevalência do vírus (CATALAN-SOARES *et al.*, 2005). A cidade de Salvador-BA destaca-se como a cidade brasileira com a maior soroprevalência global de HTLV-1. Estima-se que aproximadamente 40.000

indivíduos estejam infectados, com prevalência de 1,8% na população em geral nesta cidade (DOURADO *et al.*, 2003).

O HTLV-1 é um retrovírus envelopado da subfamília *Oncovirinae* (RIEDEL *et al.*, 2017). O gene *gag* codifica as proteínas Matrix (MA), Capsid (CA) e Nucleocapsid (NC); o gene *pro* codifica uma protease viral; o gene *pol* codifica a Transcriptase Reversa (RT), RNaseH (RH) e integrase (IN); o gene *env* codifica a unidade de superfície gp46 (SU) e a unidade transmembrana gp21 (TU). Além disso, o genoma viral também possui a região pX, que contém os genes de seis proteínas acessórias e regulatórias virais: Tax, Rex, p12, p13/p8, p30 e proteína Basic Zipper Factor (HBZ) (KANNIAN; GREEN, 2010)..

A entrada do HTLV-1 na célula alvo é mediada através da interação das glicoproteínas do envelope do vírus com o transportador de glicose 1 (GLUT-1) (MANEL *et al.*, 2003). Interação com heparina sulfato proteoglicano (HSPG) e o receptor VEGF-165 Neuropilina-1 (NRP-1) também já foram descritos (GHEZ *et al.*, 2006; JONES *et al.*, 2005). Estes receptores se encontram facilmente em diversas células dos vertebrados, portanto, o HTLV-1 pode infectar diversos tipos de células. Após a infecção primária, a disseminação viral acontece majoritariamente por neoinfecção (transmissão célula-célula) e expansão clonal. Dentre os mecanismos envolvidos na neoinfecção, destacam-se a sinapse viral (IGAKURA *et al.*, 2003), o biofilme viral (PAIS-CORREIA *et al.*, 2010) e os condutos celulares (VAN PROOYEN *et al.*, 2010).

A expansão clonal de linfócitos T mediada pelo HTLV-1 é uma das características principais da doença. Sob influência das proteínas virais TAX e HBZ, os linfócitos infectados irão apresentar desordens no comportamento celular a partir da interferência nos fatores de transcrição e nas cascatas de sinalização (RICHARDSON *et al.*, 1990). As sucessivas divisões mitóticas que acarretam na proliferação clonal de linfócitos são estimuladas pela proteína TAX (ASQUITH *et al.*, 2007), que também leva a imortalização celular (ROBEK; RATNER *et al.*, 1999), e a proteína HBZ apresenta-se como responsável pela sobrevivência prolongada dos linfócitos (SATOU *et al.*, 2006), podendo persistir por anos nos indivíduos infectados (ETOH *et al.*, 1997).

### **2.3 Mielopatia Associada ao HTLV-1/Paraparesia Espástica Tropical (HAM/TSP)**

Ainda não estão muito bem esclarecidos na literatura quais são os mecanismos de patogênese do HTLV-1 que levam ao desenvolvimento da HAM/TSP. Hipotetiza-se que a alta carga proviral (PVL) nestes indivíduos é o principal fator que desencadeia as alterações neurológicas (NAGAI *et al.*, 1998), além da maior porcentagem de células T CD8+ inflamatórias (AZODI *et al.*, 2017). Neste sentido, entende-se que a PVL é correlacionada com a frequência de linfócitos T CD4+ e T CD8+ ativados e específicos para HTLV-1 em indivíduos com HAM/TSP (YAMANO *et al.*, 2002; NAGAI *et al.*, 2001).

Pacientes com HAM/TSP possuem tipicamente mais provirus em células

mononucleares do sangue periférico (PBMCS) do que os indivíduos assintomáticos (NAGAI *et al.*, 1998). No entanto, a carga proviral nas células do líquido cefalorraquidiano (LCR) de indivíduos com HAM/TSP encontra-se triplicada quando comparada a carga proviral em PBMCs (BRUNETTO *et al.*, 2014; TAKENOUCI *et al.*, 2003; NAGAI *et al.*, 2001). Sugere-se que essa maior proporção de provirus em células do LCR está associado ao início recente de HAM/TSP (TAKENOUCI *et al.*, 2003).

Em relação às proteínas virais do HTLV-1, TAX é acentuadamente mais expresso em PBMCs de indivíduos com HAM/TSP do que em indivíduos assintomáticos (HANON *et al.*, 2000). TAX também é detectado nas células do LCR, na medula espinhal e no cerebelo (CARTIER; RAMIREZ, 2005; LEHKY *et al.*, 1995), o que pode favorecer a ativação da resposta imune nesta região por células específicas para TAX. Por outro lado, HBZ é menos expresso em HAM/TSP em comparação com indivíduos com ATLL, porém quando comparados aos indivíduos assintomáticos, HBZ possui níveis mais altos de expressão em HAM/TSP (SAITO *et al.*, 2009).

A células T CD4+CD25+FOXP3+ são altamente susceptíveis a transmissão por proximidade com células dendríticas (MAKINO *et al.*, 1999; MACATONIA *et al.*, 1992) e possuem uma frequência mais alta da infecção pelo HTLV-1 do que outras subpopulações de células T (SATOU *et al.*, 2012). Associado a isso, estas células possuem alta carga proviral (YAMANO *et al.*, 2005) e maior expressão de TAX do que em células T CD4+CD25- (YAMANO *et al.*, 2009). Além disso, as células T CD4+CD25+FOXP3+ são encontradas em grandes concentrações no sangue periférico e no LCR em indivíduos com HAM/TSP, em comparação aos indivíduos saudáveis (ENOSE-AKAHATA *et al.*, 2018). No entanto, são as células T CD8+ que predominam no LCR dos indivíduos com HAM/TSP (MATSUI *et al.*, 1995), específicas para TAX (NAGAI *et al.*, 2001). Logo, sugere-se que a presença de ambas as células T (CD4 e CD8) específicas para HTLV-1 causam danos nas células do sistema nervoso central (MATSUURA *et al.*, 2015).

Dentre os aspectos imunopatológicos da HAM/TSP, a exacerbação inflamatória e intensa ativação da resposta imune com elevada carga proviral refletem um perfil desregulado e propício à disseminação do HTLV-1. Na infecção pelo vírus, as proteínas virais TAX e HBZ modulam a expressão de genes do hospedeiro em células infectadas causando proliferação espontânea de linfócitos T CD4+, aumento da produção de citocinas pro-inflamatórias (IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ ), além de desencadear um estado de imortalização nestas células, refletindo em um estado inflamatório crônico, persistente e desregulado (ASQUITH *et al.*, 2007; MUNIZ *et al.*, 2006; ROBEK; RATNER *et al.*, 1999). Logo, supõe-se que a presença da infecção pelo HTLV-1 pode prejudicar o funcionamento normal dos linfócitos T regulatórios (Treg).

## 2.4 Capacidade Regulatória dos Linfócitos Treg na Infecção pelo HTLV-1 e na Doença HAM/TSP

A evidência de que a presença do HTLV-1 prejudica a regulação do sistema imune vem sendo investigada frequentemente na literatura. Sugere-se que o potencial patogênico do vírus pode estar relacionado a sua capacidade de interferir no funcionamento dos linfócitos Treg. A evidência que linfócitos Treg CD4+CD25+ de indivíduos saudáveis transfectadas com a proteína viral TAX do HTLV-1 falham ao suprimir a proliferação de células T CD4+ (YAMANO *et al.*, 2005) reforça esta hipótese. Assim, TAX e, possivelmente, outras proteínas virais podem interferir no desenvolvimento de células Treg ou na sua função.

Pacientes com HAM/TSP possuem uma menor expressão de FOXP3 em células T CD4+CD25+ em comparação com os indivíduos assintomáticos e/ou saudáveis, e também é visto uma diminuição na frequência de células Treg (CD4+CD25+) nestes pacientes (RAMIREZ *et al.*, 2010; OH *et al.*, 2006; GRANT *et al.*, 2006; YAMANO *et al.*, 2005). Alguns estudos apontam associação com a alta carga proviral (GRANT *et al.*, 2006) e interferência das proteínas virais (TAX e HBZ) (RAMIREZ *et al.*, 2010; OH *et al.*, 2006; YAMANO *et al.*, 2005). Foi demonstrado que estas proteínas virais conseguem interagir, direta ou indiretamente, com FOXP3 e desestabilizar a sua expressão e função. A presença de TAX afeta a expressão do FOXP3 ocasionando a redução e/ou incapacidade de indução da molécula, ao interferir em diferentes vias de transcrição (ANDERSON *et al.*, 2014; RAMIREZ *et al.*, 2010; GRANT *et al.*, 2008; YAMANO *et al.*, 2005; ARNULF *et al.*, 2002). Por outro lado, HBZ pode induzir a expressão de FOXP3 e interagir diretamente com o fator de transcrição, desta forma, FOXP3 não consegue atuar sobre as regiões moduladoras no DNA. Tudo isso pode provocar uma disfunção na célula Treg e perda da sua capacidade supressora (SATOU *et al.*, 2011; ZHAO *et al.*, 2011; MIYARA *et al.*, 2009) (Figura 1).

Em indivíduos com HAM/TSP, a diminuição na expressão do FOXP3 desencadeia a diminuição dos marcadores fenotípicos, como CTLA-4, GITR e CD27, nas células Treg CD4+CD25+FOXP3+, anteriormente descritos como essenciais, e associados a inibição da função supressora do Treg, e que este aspecto está relacionado a expressão da proteína TAX (SATOU *et al.*, 2012; RAMIREZ *et al.*, 2010; OH *et al.*, 2006; YAMANO *et al.*, 2005) (Figura 1). No entanto, é válido ressaltar que uma associação semelhante também já foi encontrada em linfócitos T CD4+FOXP3+ de camundongos com ATLL transfectados com HBZ, indicando que em ATLL o prejuízo na capacidade regulatória está relacionado com a expressão de HBZ (ZHAO *et al.*, 2011).

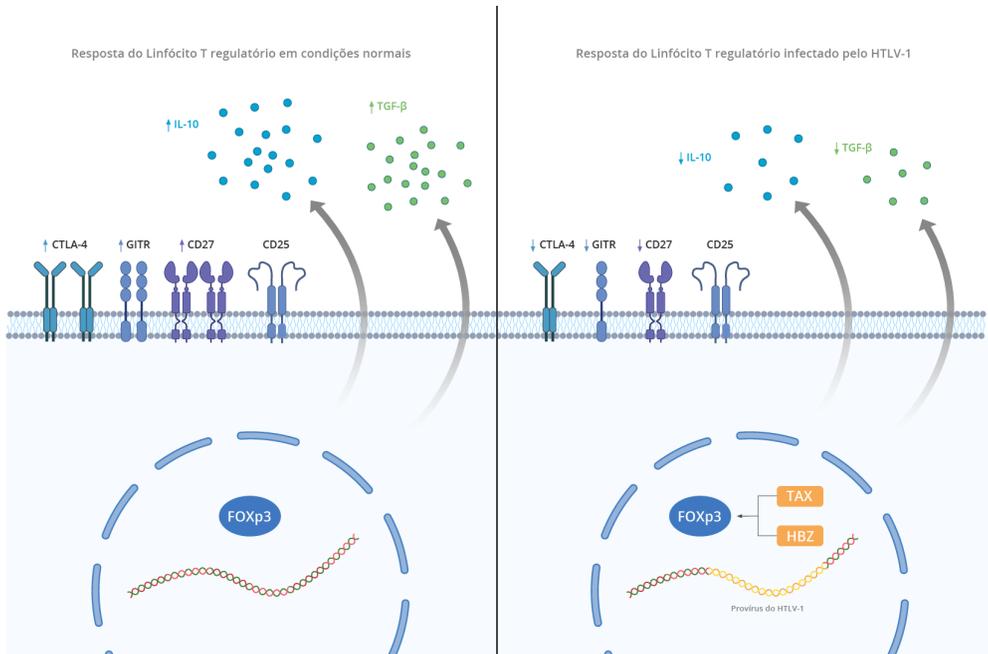


Figura 1. Disfunção do linfócito T regulatório frente à infecção pelo HTLV-1.

Criado com BioRender.com.

Prejudicadas funcionalmente, as células Tregs de indivíduos com HAM/TSP possuem uma diminuição acentuada na produção e/ou expressão do gene TGF- $\beta$  (YASUMA *et al.*, 2015; TOULZA *et al.*, 2008; GRANT *et al.*, 2008), que normalmente atua como indutor da expressão de FOXP3 e da secreção de IL-10 (PYZIK; PICCIRILLO, 2007; CHEN *et al.*, 2003) (Figura 1). Em pacientes com HAM/TSP, os linfócitos Tregs podem produzir citocinas pró-inflamatórias, como IFN- $\gamma$  e IL-2 (YAMANO *et al.*, 2005), sugerindo que estas células podem sofrer uma “reprogramação”, perdendo seu potencial supressor, e contribuindo ainda mais para o estado desregulado e inflamatório propiciada pela infecção do HTLV-1. Isto sustenta-se na evidência de que as células Treg, sob interferência da proteína viral HBZ, podem perder a expressão de FOXP3 e tornar-se um linfócito T efetor (ZHOU *et al.*, 2009) com elevada produção de IFN- $\gamma$  (TAROKHIAN *et al.*, 2018; MIYAO *et al.*, 2012; MIYARA *et al.*, 2009). Sabendo disso, o tratamento com anti-inflamatórios poderia ser uma estratégia de aumentar a resposta regulatória. No entanto, ao submeter os pacientes com HAM/TSP ao tratamento com betametasona, não foi encontrado um aumento das citocinas TGF- $\beta$  e IL-10 (ALBERTI *et al.* 2011).

É importante considerar, ainda, que a baixa frequência de Treg e seu prejuízo funcional não afetam somente os pacientes com HAM/TSP. Na dermatite infecciosa associada ao HTLV-1, a falta de regulação imune está relacionada a um ambiente passível à expansão de linfócitos T e estabelecimento de lesões típicas (TORRES-CABALA *et al.*, 2015).

### 3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão demonstrou que durante a infecção pelo HTLV-1, os linfócitos Tregs sofrem uma perda na sua capacidade funcional de suprimir o sistema imunológico. Isto pode acontecer devido à interferência das proteínas virais do HTLV-1, especialmente TAX e HBZ, na expressão e função do FOXP3, fator essencial no desenvolvimento e manutenção dos linfócitos Tregs, além de possuir a capacidade de modular a expressão de outros marcadores de Treg. Desta forma, a expressão dos marcadores fenotípicos, como CTLA-4, GITR e CD27, são afetados negativamente, assim como, a expressão de citocinas anti-inflamatórias, IL-10 e TGF- $\beta$ . Tudo isso pode indicar que o sistema imune dos pacientes com HAM/TSP não consegue suprimir a inflamação apresentada no sistema nervoso central devido a uma disfunção dos linfócitos Treg, desta forma evoluindo para um estado de cronicidade que causa danos progressivos e irreversíveis ao tecido nervoso.

### REFERÊNCIAS

ALBERTI, C. *et al.* **Molecular and clinical effects of betamethasone in human t-cell lymphotropic virus type-i-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients.** Journal Of Medical Virology, [S.L.], v. 83, n. 9, p. 1641-1649, 7 jul. 2011.

ANDERSON, M. R. *et al.* **Epigenetic Modification of the FoxP3 TSDR in HAM/TSP Decreases the Functional Suppression of Tregs.** Journal Of Neuroimmune Pharmacology, [S.L.], v. 9, n. 4, p. 522-532, 21 maio 2014.

ARMSTRONG, L.; JORDAN, N.; MILLAR, A. **Interleukin 10 (IL-10) regulation of tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) from human alveolar macrophages and peripheral blood monocytes.** Thorax, [S.L.], v. 51, n. 2, p. 143-149, 1 fev. 1996.

ARNULF, B. *et al.* **Human T-cell lymphotropic virus oncoprotein Tax represses TGF- $\beta$ 1 signaling in human T cells via c-Jun activation: a potential mechanism of htlv-i leukemogenesis.** Blood, [S.L.], v. 100, n. 12, p. 4129-4138, 1 dez. 2002.

ASQUITH, B. *et al.* **In vivo T lymphocyte dynamics in humans and the impact of human T-lymphotropic virus 1 infection.** Proceedings Of The National Academy Of Sciences, [S.L.], v. 104, n. 19, p. 8035-8040, 1 maio 2007.

AZODI, S. *et al.* **Imaging spinal cord atrophy in progressive myelopathies: HTLV-I-associated neurological disease (HAM/TSP) and multiple sclerosis (MS).** Annals Of Neurology, [S.L.], v. 82, n. 5, p. 719-728, nov. 2017.

BETTELLI, E.; DASTRANGE, M.; OUKKA, M.. **Foxp3 interacts with nuclear factor of activated T cells and NF- $\kappa$ B to repress cytokine gene expression and effector functions of T helper cells.** Proceedings Of The National Academy Of Sciences, [S.L.], v. 102, n. 14, p. 5138-5143, 24 mar. 2005.

BRUNETTO, G. S. *et al.* **Digital droplet PCR for the precise quantification of human T-lymphotropic virus 1 proviral loads in peripheral blood and cerebrospinal fluid of HAM/TSP patients and identification of viral mutations.** Journal Of Neurovirology, [S.L.], v. 20, n. 4, p. 341-351, 30 abr. 2014.

- CARTIER, L.; RAMIREZ, E. **Presence of HTLV-I Tax protein in cerebrospinal fluid from HAM/TSP patients.** Archives Of Virology, [S.L.], v. 150, n. 4, p. 743-753, 10 dez. 2004.
- CATALAN-SOARES, B. *et al.* **Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-I/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil.** Cadernos de Saúde Pública, [S.L.], v. 21, n. 3, p. 926-931, jun. 2005.
- CHEN, W. *et al.* **Conversion of Peripheral CD4+CD25- Naive T Cells to CD4+CD25+ Regulatory T Cells by TGF- $\beta$  Induction of Transcription Factor Foxp3.** Journal Of Experimental Medicine, [S.L.], v. 198, n. 12, p. 1875-1886, 15 dez. 2003.
- DOURADO, I. *et al.* **HTLV-I in the General Population of Salvador, Brazil.** J aids Journal Of Acquired Immune Deficiency Syndromes, [S.L.], v. 34, n. 5, p. 527-531, dez. 2003.
- DUGGLEBY, R. C. *et al.* **CD27 expression discriminates between regulatory and non-regulatory cells after expansion of human peripheral blood CD4+CD25+ cells.** Immunology, [S.L.], v. 121, n. 1, p. 129-139, 19 fev. 2007.
- ENOSE-AKAHATA, Y. *et al.* **Immunophenotypic characterization of CSF B cells in virus-associated neuroinflammatory diseases.** Plos Pathogens, [S.L.], v. 14, n. 4, p. e1007042, 30 abr. 2018.
- EPHREM, A. *et al.* **Modulation of Treg cells/T effector function by GITR signaling is context-dependent.** European Journal Of Immunology, [S.L.], v. 43, n. 9, p. 2421-2429, 3 jul. 2013.
- ETOH, K. *et al.* **Persistent Clonal Proliferation of Human T-lymphotropic Virus Type I-infected Cells in Vivo.** Cancer Research, [S.L.], v. 57, n. 21, 1997.
- FONTENOT, J. D. *et al.* **A function for interleukin 2 in Foxp3-expressing regulatory T cells.** Nature Immunology, [S.L.], v. 6, n. 11, p. 1142-1151, 16 out. 2005.
- FONTENOT, J. D.; GAVIN, Marc A.; RUDENSKY, Alexander Y. **Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells.** Nature Immunology, [S.L.], v. 4, n. 4, p. 330-336, 3 mar. 2003.
- GESSAIN, A.; CASSAR, O. **Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection.** Frontiers In Microbiology, [S.L.], v. 3, p. 1-3, 2012.
- GHEZ, D. *et al.* **Neuropilin-1 Is Involved in Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Entry.** Journal Of Virology, [S.L.], v. 80, n. 14, p. 6844-6854, 15 jul. 2006.
- GILLET, N. A. *et al.* **The host genomic environment of the provirus determines the abundance of HTLV-1-infected T-cell clones.** Blood, [S.L.], v. 117, n. 11, p. 3113-3122, 17 mar. 2011.
- GRANT, C. *et al.* **Dysregulation of TGF- $\beta$  signaling and regulatory and effector T-cell function in virus-induced neuroinflammatory disease.** Blood, [S.L.], v. 111, n. 12, p. 5601-5609, 15 jun. 2008.
- GRANT, C. *et al.* **Foxp3 Represses Retroviral Transcription by Targeting Both NF- $\kappa$ B and CREB Pathways.** Plos Pathogens, [S.L.], v. 2, n. 4, p. 33-44, 28 abr. 2006.

GROUX, H. *et al.* **Inhibitory and stimulatory effects of IL-10 on human CD8+ T cells.** Journal of immunology, [S.L.], v. 160, n. 7, p. 3188–93, 1998.

HANON, E. *et al.* **High Frequency of Viral Protein Expression in Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1-Infected Peripheral Blood Mononuclear Cells.** Aids Res. And Human Retroviruses, [S.L.], v. 16, n. 16, p. 1711-1715, nov. 2000.

HLELA, C., BITTENCOURT, A. **Infective dermatitis associated with HTLV-1 mimics common eczemas in children and may be a prelude to severe systemic diseases.** Dermatol Clin, vol. 32, p. 237-48, 2014.

HORI, S.; NOMURA, T.; SAKAGUCHI, S. **Control of Regulatory T Cell Development by the Transcription Factor Foxp3.** Science, [S.L.], v. 299, n. 5609, p. 1057-1061, 9 jan. 2003.

IGAKURA, T. *et al.* **Spread of HTLV-I Between Lymphocytes by Virus-Induced Polarization of the Cytoskeleton.** Science, [S.L.], v. 299, n. 5613, p. 1713-1716, 13 fev. 2003.

IWASAKI, Y. *et al.* **Infiltration of helper/inducer T lymphocytes heralds central nervous system damage in human T-cell leukemia virus infection.** The American journal of pathology, vol. 140, n. 5, p. 1003-8, 1992.

JONES, K. S. *et al.* **Heparan Sulfate Proteoglycans Mediate Attachment and Entry of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Virions into CD4+ T Cells.** Journal Of Virology, [S.L.], v. 79, n. 20, p. 12692-12702, 15 out. 2005.

KANNIAN, Priya; GREEN, Patrick L.. **Human T Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1): molecular biology and oncogenesis.** Viruses, [S.L.], v. 2, n. 9, p. 2037-2077, 24 set. 2010.

KOBIE, J. J. *et al.* **T Regulatory and Primed Uncommitted CD4 T Cells Express CD73, Which Suppresses Effector CD4 T Cells by Converting 5'-Adenosine Monophosphate to Adenosine.** The Journal Of Immunology, [S.L.], v. 177, n. 10, p. 6780-6786, 2 nov. 2006.

KOMAI, T. *et al.* **Transforming Growth Factor- $\beta$  and Interleukin-10 Synergistically Regulate Humoral Immunity via Modulating Metabolic Signals.** Frontiers In Immunology, [S.L.], v. 9, p. 1-15, 14 jun. 2018.

LEHKY, T. J. *et al.* **Detection of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) tax RNA in the central nervous system of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients by in situ hybridization.** Annals Of Neurology, [S.L.], v. 37, n. 2, p. 167-175, fev. 1995.

LEVINGS, M. K. *et al.* **Human Cd25+Cd4+ T Regulatory Cells Suppress Naive and Memory T Cell Proliferation and Can Be Expanded in Vitro without Loss of Function.** Journal Of Experimental Medicine, [S.L.], v. 193, n. 11, p. 1295-1302, 4 jun. 2001.

LIU, W. *et al.* **In vivo imaging of spinal cord atrophy in neuroinflammatory diseases.** Annals Of Neurology, [S.L.], v. 76, n. 3, p. 370-378, 22 jul. 2014.

MACATONIA, S. E. *et al.* **Dendritic Cells from Patients with Tropical Spastic Paraparesis Are Infected with HTLV-1 and Stimulate Autologous Lymphocyte Proliferation.** Aids Research And Human Retroviruses, [S.L.], v. 8, n. 9, p. 1699-1706, set. 1992.

- MACATONIA, S. E. *et al.* **Differential effect of IL-10 on dendritic cell-induced T cell proliferation and IFN-gamma production.** The Journal of Immunology, v. 150, n. 9, p. 3755 LP – 3765, 1 maio 1993.
- MAKINO, M. *et al.* **The Role of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)-Infected Dendritic Cells in the Development of HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis.** Journal Of Virology, [S.L.], v. 73, n. 6, p. 4575-4581, 1 jun. 1999.
- MANEL, N. *et al.* **The Ubiquitous Glucose Transporter GLUT-1 Is a Receptor for HTLV.** Cell, [S.L.], v. 115, n. 4, p. 449-459, nov. 2003.
- MANNS, A. *et al.* **A prospective study of transmission by transfusion of HTLV-I and risk factors associated with seroconversion.** International Journal Of Cancer, [S.L.], v. 51, n. 6, p. 886-891, 30 jul. 1992.
- MATSUI, M. *et al.* **Characterization of humoral and cellular immunity in the central nervous system of HAM/TSP.** Journal Of The Neurological Sciences, [S.L.], v. 130, n. 2, p. 183-189, jun. 1995.
- MATSUURA, E. *et al.* **Visualization of HTLV-1–Specific Cytotoxic T Lymphocytes in the Spinal Cords of Patients With HTLV-1–Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis.** Journal Of Neuropathology & Experimental Neurology, [S.L.], v. 74, n. 1, p. 2-14, jan. 2015.
- METZLER, B.; BURKHART, C.; WRAITH, D. C. **Phenotypic analysis of CTLA-4 and CD28 expression during transient peptide-induced T cell activation in vivo.** International Immunology, [S.L.], v. 11, n. 5, p. 667-675, maio 1999.
- MIYAO, T. *et al.* **Plasticity of Foxp3+ T Cells Reflects Promiscuous Foxp3 Expression in Conventional T Cells but Not Reprogramming of Regulatory T Cells.** Immunity, [S.L.], v. 36, n. 2, p. 262-275, fev. 2012.
- MIYARA, M. *et al.* **Functional Delineation and Differentiation Dynamics of Human CD4+ T Cells Expressing the FoxP3 Transcription Factor.** Immunity, [S.L.], v. 30, n. 6, p. 899-911, jun. 2009.
- MOCHIZUKI, M. *et al.* **Uveitis Associated With Human T-cell Lymphotropic Virus Type I.** American Journal Of Ophthalmology, [S.L.], v. 114, n. 2, p. 123-129, ago. 1992.
- MUNIZ, A. L. *et al.* **Association of cytokines, neurological disability, and disease duration in HAM/TSP patients.** Arquivos de Neuro-Psiquiatria, [S.L.], v. 64, n. 2, p. 217-221, jun. 2006.
- NAGAI, M. *et al.* **Analysis Of HTLV-I Proviral Load In 202 Ham/Tsp Patients And 243 Asymptomatic HTLV-I Carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP.** Journal Of Neurovirology, [S.L.], v. 4, n. 6, p. 586-593, jan. 1998.
- NAGAI, M. *et al.* **Increased HTLV-I proviral load and preferential expansion of HTLV-I tax-specific CD8+ T cells in cerebrospinal fluid from patients with HAM/TSP.** Annals Of Neurology, [S.L.], v. 50, n. 6, p. 807-812, dez. 2001.
- OH, U. *et al.* **Reduced FOXP3 Protein Expression Is Associated with Inflammatory Disease during Human T Lymphotropic Virus Type 1 Infection.** Journal Of Infectious Diseases, [S.L.], v. 193, n. 11, p. 1557-1566, jun. 2006.

ONISHI, Y. *et al.* **Foxp3+ natural regulatory T cells preferentially form aggregates on dendritic cells in vitro and actively inhibit their maturation.** Proceedings Of The National Academy Of Sciences, [S.L.], v. 105, n. 29, p. 10113-10118, 17 jul. 2008.

OSAME, M. *et al.* **Htlv-I Associated Myelopathy, A New Clinical Entity.** The Lancet, [S.L.], v. 327, n. 8488, p. 1031-1032, maio 1986.

PAIS-CORREIA, A. *et al.* **Biofilm-like extracellular viral assemblies mediate HTLV-1 cell-to-cell transmission at virological synapses.** Nature Medicine, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 83-89, 20 dez. 2009.

POIESZ, B. J. *et al.* **Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma.** Proceedings Of The National Academy Of Sciences, [S.L.], v. 77, n. 12, p. 7415-7419, dez. 1980.

PYZIK, M.; PICCIRILLO, C. A. **TGF- $\beta$ 1 modulates Foxp3 expression and regulatory activity in distinct CD4+ T cell subsets.** Journal Of Leukocyte Biology, [S.L.], v. 82, n. 2, p. 335-346, 2 maio 2007.

RAMIREZ, E. *et al.* **In vivo fluctuation of Tax, Foxp3, CTLA-4, and GITR mRNA expression in CD4+CD25+ T cells of patients with human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy.** Brazilian Journal Of Medical And Biological Research, [S.L.], v. 43, n. 11, p. 1109-1115, nov. 2010.

RICHARDSON, J. *et al.* **In Vivo Cellular Tropism of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1.** Journal Of Virology, [s.l.], v. 64, n. 11, p.5682-5687, nov. 1990.

RIEDEL, C. *et al.* **Native structure of a retroviral envelope protein and its conformational change upon interaction with the target cell.** Journal Of Structural Biology, [S.L.], v. 197, n. 2, p. 172-180, fev. 2017.

ROBEK, M. D.; RATNER, Lee. **Immortalization of CD4+ and CD8+ T Lymphocytes by Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Tax Mutants Expressed in a Functional Molecular Clone.** Journal Of Virology, [S.L.], v. 73, n. 6, p. 4856-4865, 1 jun. 1999.

SAITO, M. *et al.* **In vivo expression of the HBZ gene of HTLV-1 correlates with proviral load, inflammatory markers and disease severity in HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP).** Retrovirology, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 1-11, 19 fev. 2009.

SAKAGUCHI, S. *et al.* **Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases.** Journal of immunology, v. 155, n. 3, p. 1151-64, 1995.

SAOUDI, A. *et al.* **The Thymus Contains a High Frequency of Cells that Prevent Autoimmune Diabetes on Transfer into Prediabetic Recipients.** Journal Of Experimental Medicine, [S.L.], v. 184, n. 6, p. 2393-2398, 1 dez. 1996.

SATOU, Y. *et al.* **HTLV-1 bZIP Factor Induces T-Cell Lymphoma and Systemic Inflammation In Vivo.** Plos Pathogens, [S.L.], v. 7, n. 2, p.e1001274, fev. 2011.

SATOU, Y. *et al.* **HTLV-1 modulates the frequency and phenotype of FoxP3+CD4+T cells in virus-infected individuals.** Retrovirology, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 1-12, 30 maio 2012.

SATOU, Y. *et al.* **HTLV-1 basic leucine zipper factor gene mRNA supports proliferation of adult T cell leukemia cells.** Proceedings Of The National Academy Of Sciences, [S.L.], v. 103, n. 3, p.720-725, 9 jan. 2006.

SCHREIBER, G. B. *et al.* **The Risk of Transfusion-Transmitted Viral Infections.** New England Journal Of Medicine, [S.L.], v. 334, n. 26, p. 1685-1690, 27 jun. 1996.

SEIKI, M. *et al.* **Human adult T-cell leukemia virus: complete nucleotide sequence of the provirus genome integrated in leukemia cell DNA.** Proceedings Of The National Academy Of Sciences, [S.L.], v. 80, n. 12, p. 3618-3622, 1 jun. 1983.

SUVAS, S. *et al.* **CD4+CD25+ T Cells Regulate Virus-specific Primary and Memory CD8+ T Cell Responses.** Journal Of Experimental Medicine, [S.L.], v. 198, n. 6, p. 889-901, 15 set. 2003.

TAKENOUCI, N. *et al.* **Usefulness of Proviral Load Measurement for Monitoring of Disease Activity in Individual Patients with Human T-Lymphotropic Virus Type I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis.** Journal Of Neurovirology, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 29-35, jan. 2003.

TANG, Q. *et al.* **Distinct roles of CTLA-4 and TGF-B in CD4+CD25+ regulatory T-cell function.** European Journal Of Immunology, [S.L.], v. 34, n. 11, p. 2996-3005, nov. 2004.

TAROKHIAN, H. *et al.* **HTLV-1-host interactions on the development of adult T cell leukemia/lymphoma: virus and host gene expressions.** BMC Cancer, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 4-5, dez. 2018.

TORRES-CABALA, C. *et al.* **HTLV-1-associated infective dermatitis demonstrates low frequency of FOXP3-positive T-regulatory lymphocytes.** Journal Of Dermatological Science, [S.L.], v. 77, n. 3, p. 150-155, mar. 2015.

TOULZA, F. *et al.* **High frequency of CD4+FoxP3+ cells in HTLV-1 infection: inverse correlation with htlv-1 specific CTL response.** Blood, [S.L.], v. 111, n. 10, p. 5047-5053, 15 maio 2008.

UCHIYAMA, T. *et al.* **Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases.** Blood, [S.L.], v. 50, n. 3, p. 481-492, 1 set. 1977.

VAN PROOYEN, N. *et al.* **Human T-cell leukemia virus type 1 p8 protein increases cellular conduits and virus transmission.** Proc. Of The National Academy Of Sciences, [S.L.], v. 107, n. 48, p. 20738-20743, 12 nov. 2010.

YAMANO, Y. *et al.* **Abnormally High Levels of Virus-Infected IFN- $\gamma$ +CCR4+CD4+CD25+ T Cells in a Retrovirus-Associated Neuroinflammatory Disorder.** Plos One, [S.L.], v. 4, n. 8, p. e6517, 5 ago. 2009.

YAMANO, Y. *et al.* **Correlation of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) mRNA with proviral DNA load, virus-specific CD8+ T cells, and disease severity in HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP).** Blood, [S.L.], v. 99, n. 1, p. 88-94, 1 jan. 2002.

YAMANO, Y. *et al.* **Virus-induced dysfunction of CD4+CD25+ T cells in patients with HTLV-1-associated neuroimmunological disease.** Journal Of Clinical Investigation, [S.L.], v. 115, n. 5, p. 1361-1368, 2 maio 2005.

YASUMA, K. *et al.* **HTLV-1 subgroups associated with the risk of HAM/TSP are related to viral and host gene expression in peripheral blood mononuclear cells, independent of the transactivation functions of the viral factors.** *Journal Of Neurovirology*, [S.L.], v. 22, n. 4, p. 416-430, 3 dez. 2015.

ZHAO, T. *et al.* **HTLV-1 bZIP factor enhances TGF- $\beta$  signaling through p300 coactivator.** *Blood*, [S.L.], v. 118, n. 7, p. 1865-1876, 18 ago. 2011.

ZHOU, X. *et al.* **Instability of the transcription factor Foxp3 leads to the generation of pathogenic memory T cells in vivo.** *Nature Immunology*, [S.L.], v. 10, n. 9, p. 1000-1007, 26 jul. 2009.

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Acidentes de trânsito 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 64, 65, 66, 67  
Acidentes ofídicos 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 191, 192, 193, 194  
Adaptação biológica 172  
Antibiótico 87, 172, 177  
Anti-inflamatório não esteroidais 43

### B

Biópsia de corpo vertebral 68  
Biópsia transoral 68, 69, 71, 72

### C

Canabinóides 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91  
Ciclistas 55, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66  
Ciclo gravídico-puerperal 151

### D

Disfunções sexuais 129, 130, 133, 134, 136, 137, 138  
Doença de Parkinson 163, 164, 165, 168, 169, 170  
Doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) 140  
Doença Neurodegenerativa Parkinson 163

### E

Ejaculação precoce 129, 130, 131, 132, 134, 135, 136, 137, 138, 139  
Ensino 74, 161, 171, 172, 173, 178, 179, 205, 209, 210, 213, 223  
Escala de relação criança-terapeuta 196, 206  
Esclerose tuberosa 195, 196, 212  
Experiência musical coativa 196, 206

### G

Gravidez 149, 151, 153, 154, 155, 156, 158, 159, 160, 161, 162

### H

Hipotermia 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222

### I

Impacto da Covid-19 131

Inibidores da enzima conversora de angiotensina 1, 2, 3

Inibidores de bombas de prótons 43, 44, 50

## **M**

Medicina defensiva 103, 105, 108

*Mentha piperita* 74, 75, 76, 78

Musicoterapia 195, 196, 206, 207, 212

## **N**

Neonato 158, 213, 214, 215, 216, 217, 220, 221

Neurológico 163, 165

## **P**

Peçonha 182, 183, 187, 189, 190, 191, 192, 193

Pré-natal 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 157, 158, 159, 160, 161, 162

Prescrições de medicamentos 172

Pré-termo 213, 214, 215, 216, 221

Proteção radiológica 102, 103, 104, 106, 109, 110, 111, 112

Puérperas 149, 150, 152, 153, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 217

## **R**

Radiologia intervencionista 68, 69, 70, 71

Reabilitação física 79, 80, 81

Repelente alternativo 74, 78

Resistência à insulina 141

## **S**

Serpentes 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194

Sexologia 129, 132, 133, 135, 136, 139

## **T**

Terapia miofuncional 92

## **U**

Uso terapêutico 50, 90, 172



# SERVIÇOS E CUIDADOS EM SAÚDE

# 3

 [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)

 [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)

 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)

 [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

  
Ano 2021



# SERVIÇOS E CUIDADOS EM SAÚDE

# 3

 [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)

 [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)

 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)

 [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

  
Ano 2021