

Imunoterapia com células dendríticas no combate contra o câncer: Uma revisão sistemática desta terapia em neoplasias de alta incidência no Brasil.

X
X
X

Nome: Gabriel Souza da Cruz Felissimo

Graduando (a) do Curso de Ciências Biológicas Centro Universitário São Jose.

Orientador

Titulação Acadêmica: Prof. Me. Thamiris Souza de Lima em Saúde/Imunologia Prof. Dr. Luã Cardoso em Saúde/Imunologia

X
X
X

RESUMO

O presente trabalho consiste em um levantamento de dados na literatura científica sobre a imunoterapia com células dendríticas no combate contra as neoplasias de alta incidência no Brasil. Essa pesquisa apresenta como principal objetivo verificar a eficácia desta imunoterapia com base na literatura vigente. Para realizar o levantamento de artigos de ensaios clínicos usando essa terapia, utilizamos a plataforma de pesquisa PubMed.

Palavras-chave: Células Dendríticas, Imunoterapia, Câncer.

X
X
X

ABSTRACT

The present work consists of a survey of data in the scientific literature on immunotherapy with dendritic cells in the fight against high-incidence neoplasms in Brazil. This research's main objective is to verify the effectiveness of this immunotherapy based on current literature. To search for clinical trial articles using this therapy, we used the PubMed search platform.

Keywords: Dendritic Cells, Immunotherapy, Cancer.

INTRODUÇÃO:

As células Dendríticas (DCs) tem origem entre as duas linhagens celulares provenientes da medula óssea. Essas células foram descobertas por *Steinman e Cohn*,

Comentado [TS1]: A introdução pode ser menor- aqui você colocou muita coisa da fundamentação teórica

Neste tópico você precisa resumir o que será o trabalho

Escrever sobre câncer, tratamentos e linhagens de DC- devem estar na fundamentação teórica- dividido em tópicos

em 1973. As células Dendríticas são umas das principais apresentadoras de antígeno no sistema imunológico apesar de constituírem um percentual baixo entre as células de leucócitos mononucleares no sangue periférico (CONTI et al, 2014). Seu nome é derivado das diversas projeções do citoplasma, por isso receberam o nome de células dendríticas (do grego “dendron”), que significa árvore (TEVA et al, 2009).

Devido a sua função de captura e apresentação de antígenos para os linfócitos T, as DCs possuem um papel importante no auxílio ao combate das células cancerígenas (BERNADES, 2019). As células cancerígenas possuem alterações de DNA no seu interior, essas mutações na estruturação do DNA fazem com que a célula se divida e agrupe-se formando assim tumores em uma ou mais regiões do corpo humano, ou seja, as metástases. Essas metástases, são deslocamentos entre os tecidos pelas células cancerígenas para novos locais do organismo (PIACENTINI; MENEZES, 2012)

As neoplasias e/ou cânceres originam-se da palavra grega *karkinos* que significa caranguejo. Esta condição é um conjunto de diversas doenças que possuem como característica marcante o crescimento desordenado de células (SCUTTI, 2010). Estas doenças são causadas por alterações no DNA da célula (BRASIL, INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2022). As neoplasias, por se tratarem de um problema de saúde mundial na maioria das vezes, sem cura, resultam em diversos óbitos todos os anos. Embora a taxa proporcional de mortalidade desta condição tenha aumentado entre 1978 a 2017, sendo em homens, de 8,3 % para 16,2% e em mulheres, de 9,1% para 18,3% (SILVA et al, 2020) ao longo de décadas, diversos tratamentos e técnicas foram desenvolvidos. Entre esses tratamentos disponíveis atualmente, temos a cirurgia oncológica, quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia, transplante de medula óssea (TMO), terapia gênica, imunoterapia e ainda, cuidados paliativos para pacientes terminais (BRASIL, INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2022).

Por conta do que foi apresentado a cima, o atual trabalho tem como objetivo geral, identificar e pesquisar a literatura atual sobre a imunoterapia com células dendríticas no combate contra neoplasias de alta incidência no Brasil como o câncer de ovário, próstata, pulmão e melanoma. Para alcançar esse objetivo, foram estabelecidos os seguintes objetivos específicos: avaliar quantitativamente a incidência dessas 4 neoplasias de

interesse médico e social no país e avaliar a eficácia desta terapia com base de DCs nos cânceres citados.

Em suma, a presente pesquisa busca observar na literatura se os tratamentos com base em DCs realmente são efetivos contra as neoplasias com maior incidência no Brasil.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.2 – Células Dendríticas

As células dendríticas são células que compõem o sistema imunológico. No entanto as DCs integram apenas 1% do total de células de leucócitos mononucleares no sangue periférico. Descobertas pelos cientistas *Steinman* e *Cohn* no ano de 1973 como linhagem celular de órgãos linfoides em camundongos desempenham papel fundamental no auxílio da imunidade inata mas também adquirida (CONTI et al, 2014).

A partir de células-tronco hematopoiéticas pluripotentes na medula óssea, formam-se diferentes linhagens, ora mieloide ora linfóide. Destas linhagens, originam-se diferentes células (JANEWAY et al, 2007). As células dendríticas têm sua formação entre as duas linhagens celulares provenientes da medula óssea (ANTONIALLI, 2013). Elas são umas das principais apresentadoras de antígeno no sistema imunológico, recebendo o nome “dendríticas” devido às diversas projeções do citoplasma, que lembram galhos de árvores (do grego “dendron”, que significa árvore) (CRUVINEL et al, 2010).

A linhagem mieloide origina as células dendríticas convencionais, como as células Langerhans (ICs), as células dendríticas intersticiais (IDCs) e as células dendríticas derivadas de monócitos (moDCs). As IDCs e as moDCs têm característica de estado “imaturo” e localizam-se no tecido epitelial. Após receberem estímulos migram para os linfonodos para sua maturação final. Já as Dcs linfóides ou plasmocitoides possuem morfologia similar aos plasmócitos produtores de anticorpos e expressam citocinas antivirais, como o interferon do tipo 1 (MARGUTI, 2007).

Além destas características, as células dendríticas possuem funções fagocitárias e de micropinositose nos tecidos (STEINMAN; COHN, 1973). Mais adiante, exploraremos o papel dessas células na luta contra diversos tipos de câncer no organismo.

1.3- Câncer

Na primeira metade do século XX havia poucos tratamentos médicos para pacientes diagnosticados com câncer. Ainda neste século, devido a falta de instituições hospitalares no território nacional e a doença não apresentar disseminação contagiosa dos enfermos para pessoas saudáveis, os contaminados conviviam com seus familiares, os portadores de câncer, na altura que a doença apresentava manifestações clínicas, já consideradas graves, geralmente morriam em casa e/ou em alguns casos em enfermarias comuns (CUPERSCHMID; MARTINS, 2014)

Ainda sim, o debate em torno da doença seguia fortalecido na comunidade científica do século XX. Apesar de não apresentar alta taxa de contaminação, nada estava definido quanto sua probabilidade de contágio (CUPERSCHMID; MARTINS, 2014). Exponente da teoria que defendia que o câncer apresentava sinais de contaminação de pessoa para pessoa no Brasil, o médico Dr. Fernando Magalhães. Era uma figura atuante desta teoria contagiosa da doença no combate contra o câncer no país (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2007).

No Brasil da década de 40 (1940), o tratamento para o câncer se baseava em curativos feitos em feridas expostas que poderiam aparecer, limpeza e higiene, procedimentos cirúrgicos para os casos descobertos nos estágios iniciais do câncer e Radioterapia profunda (CUPERSCHMID; CAMPOS, 2008). A priori a estes procedimentos no país, as primeiras instituições e ações de combate ao câncer em esfera nacional decorreram a partir da década de 20, exatos 1920, como a criação do primeiro congresso nacional sobre a doença em 1935, a fundação do Instituto Radium em Belo Horizonte em (1922), centros de cancerologia do Distrito Federal (1937), sendo este instituto, a base para a fundação do instituto nacional do câncer (INCA) atualmente e a criação do serviço nacional do câncer (SNC) para controle da doença no país (1941) (PEREIRA, 2019). Além da criação de diversas ligas de combate ao câncer em diferentes membros federativos como a liga baiana, paulista e paranaense. (site da BRAZILIAN INFORMATION ONCOLOGY, acesso em 31 de maio 2024)

Internamente na comunidade médica, o Dr. Mario Kroeff se empenharam para que houvesse um centro de assistência diagnóstica, tratamento e pesquisa. Isto veio acontecer ainda na década de 1940 (site da BRAZILIAN INFORMATION ONCOLOGY, acesso em 31 de maio 2024). Logo em seguida a sua criação. O Instituto do câncer já

realizava assistência médica, estudos epidemiológicos, iniciativas educativas e auxílio técnico ao governo federal nas ações relacionadas a doença. Em 1950 ampliava suas capacidades gerenciais ora para assistência e diagnose ora para tratamento e ensino científico (Barreto, 2005).

Além da assistência e diagnose, o SCN foi criado com o compromisso de registrar a divulgação científica. O intuito era fortalecer a base científica oncológica perante a sociedade brasileira. Com isso, em 1947, foi desenvolvida a revista acadêmica e científica de cancerologia no país (BRASIL; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2024). Sua primeira edição focou nas primeiras pesquisas que já tinham sido realizadas, qualificação técnica através de cursos e congressos além de casos clínicos (KOCH et al, 1986). Em acréscimo, a partir da década de 70 preponderava os trabalhos e/ou pesquisas científicas institucionais publicadas. A partir da década de 80, o instituto nacional do câncer (INCA) detinha papel fundamental no gerenciamento e elaboração de ações e políticas públicas voltadas para o combate, serviços e programas no país (Pereira, 2019).

Atualmente no século XXI, extremamente na virada do mesmo, a instituição continuou com seu crescimento e fortalecimento quanto ao seu protagonismo junto ao ministério da saúde. Algumas novidades advindas com o novo século foram mais políticas públicas de assistência e expansão da rede de atenção oncológica, certificação das unidades assistenciais, manutenção e fortalecimento dos cuidados paliativos e no crescimento do da pesquisa científica além do registro de doadores de medula óssea. Já em 2010, há o crescimento de diversas parcerias internacionais, consolidação do banco nacional de tumores e DNA além da criação de novas tecnologias (Pereira, 2019).

Por definição, o câncer constitui um grupo de diversas doenças caracterizadas pelo crescimento desordenado de células e/ou alteração do processo de morte celular (apoptose) (Batista et al, 2015). Estas massas de células cancerígenas apresentam também alta disseminação entre os diferentes tecidos e órgãos próximos ou não da região afetada inicialmente no ser humano (Boaretto et al, 2023) Assim, inicia-se um tumor capaz de gerar evidências e sintomas aparentes no paciente e gerando o estado de saúde danoso, dependendo de fatores como a região afetada e o tipo de tumor formado. A partir de uma mutação genética em uma determinada célula, dá se o ponto de ignição para a formação de um câncer devido a informações erradas que a célula

atingida recebe para desenvolver suas funções e atividades. Em nossas cadeias cromossômicas, os genes que auxiliam o crescimento celular, os proto-oncogenes, ao serem ativados podem sofrer mutações ou caso existam diversas cópias do mesmo podem sofrer uma mutação. Assim, torna-se oncogenes e iniciam transformações celulares anormais, resultando em células cancerígenas (BRASIL; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2022)

Após a primeira mutação, o processo de formação do câncer começa com uma contínua sucessão de erros nos genes. Ou seja, uma contínua alteração do DNA da Célula apriore saudável para a célula cancerígena posteriori. O estágio inicial, nada mais é do que a ação dos agentes cancerígenos provenientes da primeira mutação que acarretam uma série de diferenciações no genes das células geneticamente modificadas. No entanto não há qualquer detecção clínica de um tumor. As sucessivas mutações formam a célula cancerígena, que pode ser maligna ou benigna. Os agentes promotores, denominados oncopromotores precisam de um longo período em contato com a célula para promover o estágio de promoção. No último estágio, a característica definitiva é a progressão dos agentes cancerígenos, ou seja ocorre a multiplicação descontrolada de células alteradas, em seguida o acúmulo das células cancerígenas e por fim a formação do tumor numa determinada região do corpo através da ação de oncoaceleradores (BRASIL; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2022).

Com base na literatura vigente, As células cancerígenas alteradas se propagam de forma desordenada, invadindo tecidos circundantes e formando novos vasos sanguíneos para sustentar seu crescimento. Algumas células cancerígenas adquirem a capacidade de se desprender do tumor original deslocando as células cancerígenas para outros tecidos e órgãos, formando as metástases (PIACENTINI; MENEZES, 2012). A ocorrência desses tumores possuem diversas níveis e diferentes tipos de exposição a agentes químicos, radioativos, hábitos alimentares, agentes hormonais, envelhecimento, agentes virais e/ou bacterianos e por fim a pré disposição genética (OLIVEIRA; ALMEIDA, [s.d]).

A classificação dos tumores varia de acordo com o tipo de tumor formado, sua natureza pode ser benigna ou maligna. Tumores malignos apresentam crescimento rápido com suas células cancerígenas altamente diferenciadas e podem formar

metástases. Já tumores benignos, são constituídos por células similares às células normais do tecido a priori mutação (GIGLIO, 1999). A localidade do corpo em que se forma o tumor também influencia sua identificação, tanto quanto o tecido como o arranjo das células. Tumores derivados de tecidos mesenquimais e do tipo maligno, são chamados de sarcomas. Já os tumores do tipo benigno são chamados de omas. Todavia, há exceções para estas classificações (OLIVEIRA; ALMEIDA, [s.d]).

Atualmente a projeção de incidência de casos de câncer no país entre a faixa de tempo anual (2023 a 2025) segundo o órgão federal INCA é de aproximadamente 483 mil casos apontados. Entre os novos tipos de cânceres esperados são: câncer de mama, com 74 mil casos, cerca de (10,5%), próstata, com 72 mil casos, cerca de (10,2%), cólon e reto, com cerca de 46 mil casos, (6,5%) no total, pulmão, com 32 mil casos, cerca (4,6%), e estômago, com 21 mil casos, cerca de (3,1%). Entre os gêneros, os cânceres mais regulares entres as mulheres são o câncer de mama, com cerca de 74 mil casos, (20,3%) do total, cólon e reto, com 24 mil casos, (6,5%) do total, colo do útero com 17 mil casos, (4,7%) do total, pulmão, com 15 mil casos, (4,0%) do total e tireoide, com 14 mil caos, (3,9%) do total. Já para os homens, o câncer de próstata, com 72 mil casos, (21,0%) do total, cólon e reto, com 22 mil caos, (6,4%) do total, pulmão, com 18 mil casos, (5,3%) do total, estômago, com 13 mil casos, (3,9%) do total, e cavidade oral, com 11 mil casos, (3,2%) do total. Outro dado relevante é a projeção para o câncer do tipo de pele não melanoma com exatos 220 mil casos, cerca de (31,3%), sendo respectivamente 118 mil, (32,7%) do total nas mulheres e nos homens, 102 mil casos, (29,9%) do total.

As pesquisas atuais no país também demonstram a incidência de casos de câncer por diferentes regiões geográficas da federação. 70% da incidência está acumulada no eixo regional sul-sudeste. Metade destes casos, exatos, 50% se concentram na região sudeste devido seu alto índice populacional. Todavia, vale ressaltar a variabilidade tanto quanto da importância e tipo do câncer entre as regiões do país (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2022)

Quanto ao tratamento ao câncer, o mesmo possui duas formas de condução para o tratamento desta doença, a curabilidade ou cuidados paliativos que visam o controle e/ou diminuir o número de células cancerígenas. Diante disso, a medicina possui diversas ferramentas que podem ser utilizadas em conjunto ou não para a efetividade do

tratamento e conseqüentemente para a cura. São elas, a Cirurgia Oncológica, a Quimioterapia, Radioterapia, Hormonioterapia, transplante de medula óssea, terapia gênica e Imunoterapia. Em continuidade, descobriremos um pouco mais sobre cada tipo de tratamento (Revista da Associação Médica Brasileira, 2004).

1.4- Cirurgia Oncológica

A cirurgia oncológica é um tipo de tratamento que realiza uma intervenção física cirúrgica no paciente, nesta incisão, há a retirada do tecido e do tumor do corpo do paciente. Neste método, o tratamento clínico precoce, ou seja, a identificação do tumor em estágio inicial. Possibilita a curabilidade do paciente. Outrossim, também permeia cuidados paliativos como a retirada do tumor após um tratamento de quimioterapia individual ou em conjunto com outra técnica (VENDRAMINI et al, 2010).

1.5- Radioterapia

A Radioterapia é um tipo de tratamento no qual emprega radiações ionizantes de diversos tipos, como por exemplo os raios X, que são um tipo de energia que penetra no corpo e chega na estrutura celular. Seu uso, visa paralisar o crescimento das células cancerígenas através da destruição do material genético celular e/ou apoptose. Nesta técnica a radiação é dividida em seções de Radioterapia para que haja recuperação celular do tecido normal, destaca-se também os possíveis efeitos colaterais que o paciente pode apresentar como náuseas, vômitos, reações cutâneas na pele e fraqueza são alguns exemplos. Estas reações são habituais e frequentes porém são reversíveis e podem durar algumas semanas até a recuperação do tecido em relação à toxicidade da radiação (SHÜNEMANN et al, 2007).

1.6- Quimioterapia

A Quimioterapia é outro tipo de tratamento para o câncer, esta ferramenta de combate às doenças cancerígenas busca eliminar as células doentes através do uso medicamentoso. Esta técnica possui diversas vias para ser usada no paciente, são elas, a via oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea, intratectal (pela espinha dorsal) e sobre a epiderme. Além das vias medicamentosas, a Quimioterapia também pode ser realizada de forma ambulatorial ou internação (SHÜNEMANN et al, 2007).

1.7- Hormonioterapia

Por conseguinte, a Hormonioterapia é uma técnica que possibilita utilizar uma via hormonal, nesta ação, os hormônios privam o crescimento das células doentes com sua ação sistêmica. Utiliza diversos tipos de hormônios como os corticoides, os andrógenos e os estrógenos são alguns exemplos nesta técnica (CONCEIÇÃO, 2015).

1.8 – Transplante

Outra técnica desenvolvida é o transplante de Medula Óssea (TMO). Diferentemente dos transplantes sólidos, o TMO realiza o transplante de células mãe para o receptor. A medula óssea doente será substituída por células mãe de uma medula sadia do doador compatível. Nesta técnica existem três tipos de transplantes, são eles os transplantes autólogo, as células mãe são provenientes da própria pessoa, o transplante singênico onde a medula óssea é proveniente de irmãos gêmeos idênticos, desta maneira a compatibilidade é assegurada e por fim o transplante alogênico, onde as células mãe são provenientes de uma medula óssea de um terceiro desde que esteja saudável e tenha a compatibilidade genética com o receptor (TORRES, 2001).

1.9- terapia Gênica

A terapia Gênica é uma técnica em que há a indução e/ou inibição de fatores genéticos na estrutura do corpo celular. Assim, como os estímulos para produção de substâncias que impedem o crescimento da célula doente com sua estrutura e função modificada (SILVA; SILVA, 2022).

1.10- Imunoterapia

Em continuidade, a Imunoterapia é uma técnica contra o câncer que possui menos toxicidade e reações no organismo pois utiliza o próprio sistema imunológico do paciente. Através de estímulos medicamentoso o anátoma imune eliminar o tumor de forma mais eficiente além de manter uma memória imunológica porém esta técnica não possui efetividade em todos os pacientes pois nem todo sistema imune responde aos estímulos. Em laboratório anticorpos monoclonais e células Car T – cells são os principais tipos de imunoterapia (JORGE, 2019).

1.11- Cuidados paliativos

Além disto, há também os cuidados paliativos, neste caso, as técnicas paliativas servem para amenizar os sintomas da doença através de uma equipe multidisciplinar tanto para o paciente tanto para sua família. Seja em casos de câncer benigno ou maligno. Desta forma, são indicados para casos em que o paciente com câncer não responde mais aos tratamentos. Assim, amenizando o sofrimento, dor e sintomas relacionados à doença (CORREIA; CARLO, 2012).

JUSTIFICATIVA

Ao longo da história com as mudanças advindas da revolução industrial e agricultura diversas grupos populacionais migraram do campo para os grandes centros urbanos. Com isso novos hábitos foram estabelecidos e assim as populações ficaram mais sedentárias Além da crescente ingestão de bebidas alcoólicas, tabagismo e alimentos industrializados associados à fatores genéticos e ao aumento da expectativa de vida proporcionam um cenário cada vez mais frequente de neoplasias. Somado a isto, por ser uma doença considerada grave e que leva a óbito um grande número de pessoas, demonstra-se importante, realizar novas pesquisas com foco tanto no comportamento da doença no corpo humano como em análises sistemáticas que visem a efetividade de tratamentos e conseqüentemente de políticas públicas na área da saúde. Evidências recentes reforçam a importância da manutenção de estudos como por exemplo, a estimativa da OMS que estipula com base em dados um aumento de 77% em casos de neoplasias até 2050.

No Brasil, segundo o levantamento trienal realizado pelo INCA, a estimativa para os próximos 3 anos (2023 a 2025) são de 704 mil novos diagnósticos previstos distribuídos entre 21 tipos de neoplasias com mais incidência no país. Mais da metade dos casos, exatos 70% serão diagnosticados na região sudeste. Na literatura, há trabalhos que relatam o uso de vacinas com base em DCs no combate à diversos tipos de neoplasias. Por exemplo, foi relatado em outros estudos que, o uso destas células reduz metástases pulmonares em modelo de câncer de mama experimental.

Desta forma, essa análise de terapias a base de DCs no combate ao câncer são importantes pois podem revelar dados sobre o comportamento da doença em diferentes terapias conjugadas ou não, dados da doença no corpo humano, tratamentos eficazes e

efetivos, a ação quanto eficiência e eficácia das DCs no combate à diferentes neoplasias e por fim auxiliar na aplicação investimentos em pesquisas e políticas públicas.

Metodologia

Na presente pesquisa, a metodologia escolhida para coleta de dados foi uma revisão bibliográfica, utilizando as plataformas PubMed, Google Acadêmico e Scielo Brasil. Para a seleção dos artigos discutidos, foram adotados os seguintes critérios de busca e/ou coleta de dados: artigos de acesso aberto, publicados entre 2018 a 2024, e artigos sobre ensaios clínicos, ou seja, pesquisas em fase de testagem clínica exclusivamente com testes em humanos. As palavras-chave utilizadas foram “*cancer*” (câncer) e “*dendritic cell*” (célula dendrítica). Esta metodologia foi escolhida para avaliar se os tratamentos baseados em células dendríticas em neoplasias com alta incidência no Brasil são eficazes e eficientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

X

X

Devem ser fundamentadas nos resultados, contendo deduções lógicas que correspondam aos objetivos do tema proposto, e às expectativas propostas pelo autor na introdução do trabalho. Tecnicamente, a conclusão é a resposta aos objetivos propostos da introdução do trabalho e, quando for o caso, deve apontar a relação entre os fatos verificados na pesquisa e teoria; evidenciar as conquistas alcançadas no estudo, indicar as limitações e reconsiderações, contribuindo com a comunidade científica, apresentando sugestões tanto de possíveis aplicações do estudo, quanto de futuros trabalhos a serem desenvolvidos.

É pertinente lembrar que se trata de um texto voltado ao desfecho de todos os pontos discutidos no trabalho. Pressupõe uma observação consciente sobre os pontos capitais da pesquisa (tema, problema, hipótese - se houver - e metodologia) em relação aos resultados alcançados pelo pesquisador. É o texto que vai evidenciar se os objetivos traçados pelo pesquisador foram atingidos, se as fontes consultadas corresponderam positivamente às necessidades de fundamentação dos argumentos lançados e se os

procedimentos por ele (pesquisador) utilizados surtiram o efeito esperado. Compõe aproximadamente 10% do trabalho.

Visando aperfeiçoar suas Considerações Finais observe, se você pode desenvolver e/ou responder algumas das seguintes questões.

- Os objetivos propostos foram alcançados? Como? Houve alterações dos objetivos? Se houve, por que foram modificados?
- A hipótese/suposição foi confirmada? Sim? Não? Por quê?
- A metodologia possibilitou o alcance dos objetivos? Por quê? Como?
- Há alguma sugestão em torno do tema pesquisado, no que tange ao seu aperfeiçoamento ou para a melhoria do objeto da investigação?
- Há alguma proposta de solução para um eventual problema identificado ao longo da pesquisa?
- Sugerir novos temas a serem pesquisados, a partir da finalização do presente trabalho.
- Apresentar a conclusão final.

X

X

REFERÊNCIAS

CONTI, B. J. et al. **Células Dendríticas: mini – revisão**. v. 16, n. 1, **Biosaúde**, Londrina, 2014.

CORREIA, F. R; CARLO, M. M. P. P. **Avaliação de qualidade de vida no contexto dos cuidados paliativos**: Revisão Integrativa de Literatura. **Rev Latino -americana**. Enfermagem, Ribeirão Preto, SP, v. 20, n. 2, p. 401 – 410, 2012.

APÊNDICES E ANEXOS

X

X

Constituem material complementar ao texto, não fazendo parte do corpo do trabalho. Têm por objetivo esclarecer ou ilustrar algum aspecto do trabalho. Exemplos: textos de lei, questionários utilizados na metodologia, tabelas, levantamento de dados, entre outros.

O anexo conforme a ABNT é o “texto ou documento não elaborado pelo autor, que serve de fundamentação, comprovação e ilustração”, enquanto o apêndice é “texto ou

documento elaborado pelo autor, a fim de complementar sua argumentação, sem prejuízo da unidade nuclear do trabalho”.

REGRAS GERAIS DE APRESENTAÇÃO

As regras de apresentação representam um item fundamental na produção dos trabalhos acadêmicos. É imprescindível destacar algumas considerações quanto à numeração de páginas, aspectos referentes à digitação, maneira de redação, sequência de figuras, formatação de tópicos e estrutura de apresentação, seguindo normas da ABNT:

▪ **FORMATO:**

- ✓ Papel branco, formato A4 (21cm X 29,7cm);
- ✓ Modelo de fonte Times New Roman ou Arial;
- ✓ Tamanho de fonte 12 e tamanho menor (10) para citações de mais de três linhas, notas de rodapé, paginação e legendas das ilustrações e tabelas
- ✓ No caso das citações com mais de três linhas, deve-se observar o recuo de 4 cm da margem esquerda.

▪ **MARGENS:**

- ✓ Direita e inferior de 2 cm; esquerda e superior de 3 cm;
- ✓ Marca de parágrafo a 1,5cm da margem (geralmente um Tab. nos teclados).

▪ **ESPACEJAMENTO:**

- ✓ O texto deve ser digitado com espaço 1,5;
- ✓ As citações diretas de mais de três linhas, as notas, as referências, as legendas das ilustrações e tabelas e o resumo devem ser digitados em espaços simples e fonte 10;
- ✓ Os títulos das subseções devem ser separados do texto que os precede ou que os sucede por dois espaços 1,5.
- ✓ No que tange às citações diretas longas deve ocorrer um recuo de 4 cm e a redução do tamanho de letra (fonte 10).

PAGINAÇÃO.

Indicar na parte superior à direita. Contar a partir da primeira página, mas numerar a partir da segunda.

**NÚMERO MÉDIO DE PÁGINAS
DE 15 A 25 PÁGINAS**