



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE ODONTOLOGIA

ANDRÉ LUIZ GOMES LUCAS

**INFLUÊNCIA DA INFLAMAÇÃO CRÔNICA NA CARCINOGENESE INTRAORAL:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA.**

Recife

2025

ANDRÉ LUIZ GOMES LUCAS

**INFLUÊNCIA DA INFLAMAÇÃO CRÔNICA NA CARCINOGÊNESE
INTRAO-RAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.**

**INFLUENCE OF CHRONIC INFLAMMATION ON INTRAORAL
CARCINOGENESIS: AN INTEGRATIVE REVIEW.**

**INFLUENCIA DE LA INFLAMACIÓN CRÓNICA EN LA CARCINOGENESIS
INTRAO-RAL: UNA REVISIÓN INTEGRADORA.**

Trabalho apresentado à Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso 2 como parte dos requisitos para conclusão do Curso de Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

Orientador(a): Profa. Dra. Alessandra Albuquerque Tavares Carvalho.

Co-orientador(a): Profa. Me. Katarina Haluli Janô da Veiga Pessôa

Recife
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

GOMES LUCAS, ANDRE LUIZ .

INFLUÊNCIA DA INFLAMAÇÃO CRÔNICA NA CARCINOGENESE
INTRAORAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA. / ANDRE LUIZ GOMES
LUCAS. - Recife, 2025.

36 p., tab.

Orientador(a): ALESSANDRA DE ALBUQUERQUE TAVARES
CARVALHO

Coorientador(a): Katarina Haluli Janô da Veiga Pessôa

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Odontologia - Bacharelado, 2025.

Inclui anexos.

1. Inflamação crônica . 2. Carcinogênese Intraoral . 3. Câncer de boca. I. DE
ALBUQUERQUE TAVARES CARVALHO, ALESSANDRA. (Orientação). II.
Haluli Janô da Veiga Pessôa, Katarina . (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

ANDRÉ LUIZ GOMES LUCAS

**A INFLUÊNCIA DA INFLAMAÇÃO CRÔNICA NA CARCINOGENESE INTRA-ORAL: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA.**

Trabalho apresentado à Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso 2 como parte dos requisitos para conclusão do Curso de Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

Aprovada em:31/03/2025.

BANCA EXAMINADORA

**Alessandra de Albuquerque
Tavares Carvalho / UFPE**

**Elizabeth Arruda Carneiro
Ponzi/ UFPE**

Kátia Maria Gonçalves Marques/ UFPE

AGRADECIMENTOS

Dedico este trabalho a minha mãe, que durante toda minha vida exerceu o papel de mãe e pai e que não mediu esforços para me proporcionar bons estudos. Agradeço a minha orientadora Dra. Alessandra que, sempre com muita calma e paciência, me ensinou muito ao longo dos semestres de monitoria e me permitiu fazer esse trabalho sob sua orientação. Por fim agradeço a minha coorientadora Me. Katarina Haluli que sob muitos puxões de orelha e muita paciência me ajudou na produção do presente estudo. A todas que vieram e vem me ajudando até aqui, deixo os meus agradecimentos.

RESUMO

O microambiente tumoral é um complexo de células e moléculas que interagem com as células tumorais, favorecendo o desenvolvimento do câncer. A inflamação crônica tem demonstrado influência no processo de carcinogênese. Por isso, a presente revisão buscou esclarecer como a inflamação crônica impacta o microambiente tumoral e favorece a evolução do câncer, bem como a presença de mediadores pró-inflamatórios e sua ação no microambiente tumoral. Foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados SciELO, PubMed e BVS utilizando os descritores “*tumor microenvironment*”, “*cytokines*” e “*mouth neoplasms*” ou “*oral cancer*”, associados com os operadores booleanos AND e OR. Estudos de coorte e ensaios clínicos randomizados (ECRs), em qualquer idioma e sem restrição de tempo foram incluídos. A busca resultou em 114 artigos, dos quais 107 foram excluídos após aplicação dos critérios de elegibilidade. Dos 7 estudos incluídos, 6 foram coortes e 1 ensaio clínico randomizado, com uma amostra total de 943 pacientes. As principais citocinas encontradas foram a IL-5, IL-6, IL-7, IL-8 e o TNF- α que promovem inflamação, crescimento tumoral, angiogênese e invasão celular, contribuindo para a progressão do câncer. A inflamação favorece a carcinogênese ao gerar espécies reativas que alteram o DNA, ativam oncogenes e suprimem genes anti-tumorais.

Palavras Chaves: Inflamação, microambiente tumoral, citocinas e câncer de boca.

ABSTRACT

The tumor microenvironment is a complex of cells and molecules that interact with tumor cells, favoring the development of cancer. Chronic inflammation has been shown to influence the process of carcinogenesis. Therefore, this review sought to clarify how chronic inflammation impacts the tumor microenvironment and favors the evolution of cancer, as well as the presence of pro-inflammatory mediators and their action in the tumor microenvironment. A search was performed in the following databases: SciELO, PubMed and BVS using the descriptors “tumor microenvironment”, “cytokines” and “mouth neoplasms” or “oral cancer”, associated with the Boolean operators AND and OR. Cohort studies and randomized clinical trials (RCTs), in any language and without time restrictions, were included. The search resulted in 114 articles, of which 107 were excluded after applying the eligibility criteria. Of the 7 studies included, 6 were cohorts and 1 was a randomized clinical trial, with a total sample of 943 patients. The main cytokines found were IL-5, IL-6, IL-7, IL-8 and TNF- α , which promote inflammation, tumor growth, angiogenesis and cell invasion, contributing to cancer progression. Inflammation favors carcinogenesis by generating reactive species that alter DNA, activate oncogenes and suppress anti-tumor genes.

Key Words: Inflammation, tumor microenvironment, cytokines and oral cancer

RESUMEN

El microambiente tumoral es un complejo de células y moléculas que interactúan con las células tumorales, favoreciendo el desarrollo del cáncer. La inflamación crónica ha demostrado influir en el proceso de carcinogénesis. Por ello, la presente revisión buscó aclarar cómo la inflamación crónica impacta el microambiente tumoral y favorece la evolución del cáncer, así como la presencia de mediadores proinflamatorios y su acción en el microambiente tumoral. Se realizó una búsqueda en las bases de datos SciELO, PubMed y BVS utilizando los descriptores “tumor microenvironment”, “cytokines” y “mouth neoplasms” o “oral cancer”, asociados con los operadores booleanos AND y OR. Se incluyeron estudios de cohorte y ensayos clínicos aleatorizados (ECA), en cualquier idioma y sin restricción temporal. La búsqueda resultó en 114 artículos, de los cuales 107 fueron excluidos tras aplicar los criterios de elegibilidad. De los 7 estudios incluidos, 6 fueron cohortes y 1 ensayo clínico aleatorizado, con una muestra total de 943 pacientes. Las principales citocinas encontradas fueron IL-5, IL-6, IL-7, IL-8 y TNF- α , que promueven la inflamación, el crecimiento tumoral, la angiogénesis y la invasión celular, contribuyendo a la progresión del cáncer. La inflamación favorece la carcinogénesis al generar especies reactivas que alteran el ADN, activan oncogenes y suprimen genes antitumorales.

Palabras clave: Inflamación, microambiente tumoral, citocinas y cáncer oral.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1-Fluxograma	14
---------------------------	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Relação entre as citocinas e os resultados encontrados.....	15
------------	---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEC	Carcinoma de Células Escamosas
MTA	Microambiente Tumoral
INCA	Instituto Nacional do Câncer

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	13
2.1	SELÇÃO DE ESTUDOS E COLETA DE DADOS.....	13
3	RESULTADOS.....	14
4	DISCUSSÃO.....	19
5	CONCLUSÃO.....	22
	REFERÊNCIAS.....	23
	ANEXO A.....	26
	ANEXO B.....	33

1 INTRODUÇÃO

O termo câncer comprehende uma somatória de cerca de cem patologias que concomitantemente possuem características que envolvem crescimento desordenado ou anormal de células e que podem afigir qualquer localidade do organismo (Hoff, 2013). Segundo Baima et al. (2024) essa patologia tem sido definido há muito tempo como uma doença genética e muitos cânceres incidentes podem ser atribuídos ao risco intrínseco não modificável, isto é, acúmulo estocástico de mutações em populações de células altamente divididas.

Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima-se a ocorrência de 377.713 novos casos e 177.757 óbitos por câncer de boca no mundo em 2020. O Brasil é o país com a maior taxa de incidência da América do Sul, de 3.6 casos por 100 mil habitantes e a segunda maior taxa de mortalidade, de 1.5 morte por 100 mil habitantes. O câncer da boca (também conhecido como câncer de lábio e cavidade oral) é um tumor maligno que afeta os lábios e as estruturas da boca, como gengivas, bochechas, céu da boca (palato), língua (principalmente as bordas) e a região embaixo da língua (assoalho da boca). É o quinto tumor mais frequente em homens no Brasil.

O carcinoma de células escamosas (CEC) representa a maioria dos cânceres orais e o mau prognóstico dessa doença é atribuído à detecção tardia, ao comprometimento linfonodal e à presença de metástases. Para a doença localizada sem metástase, a taxa de sobrevida de 5 anos é de 80%, mas cai para 36% quando apresenta disseminação (Goertzen et al., 2018). O microambiente tumoral (MAT) pode ser definido como um tecido biologicamente complexo que exibe distorções importantes da homeostasia tecidual original, no qual células não neoplásicas, que frequentemente não apresentam taxas de proliferação desreguladas ou instabilidade genética aumentada, são reprogramadas para agir de acordo com essa nova dinâmica tecidual, ditada principalmente pelas células neoplásicas (Figueiredo, 2019).

O MAT corresponde a um aglomerado de células e moléculas que interagem com as células tumorais e que proporcionam o desenvolvimento do câncer (Goertzen et al., 2018). Segundo Thakore et al. (2024) o MAT é composto por uma ampla variedade de tipos celulares, como fibroblastos, células endoteliais, pericitos e células imunes e inflamatórias.

Em 1863, Rudolf Virchow notou leucócitos em tecidos neoplásicos e fez uma conexão entre inflamação e câncer. Ele sugeriu que o “infiltrado linfo reticular” refletia a origem do câncer em locais de inflamação crônica (Singh et al., 2019).

Segundo Patil (2015) as citocinas, quimiocinas, prostaglandinas e radicais livres de oxigênio e nitrogênio têm o potencial de induzir a proliferação celular e estimular a sobrevivência celular prolongada através da ativação de oncogenes e subsequente inativação de genes supressores de tumor, sendo esses fatores capazes de gerar uma instabilidade gênica aumentando o risco de carcinogênese.

Portanto, tendo em vista o processo carcinogênico como um processo multifatorial, o presente estudo tem como objetivo analisar a influência da inflamação crônica como fator carcinogênico oral, bem como a presença de mediadores pró-inflamatórios e sua ação no microambiente tumoral, identificando as citocinas mais associadas no processo de carcinogênese oral, bem como verificar os fatores responsáveis por desencadear esse processo.

2 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura que reúne dados de artigos científicos para compreender como a inflamação crônica pode induzir a carcinogênese intra-oral, bem como a sua influência na progressão da doença. Foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados: SciELO, PubMed e BVS, utilizando os descritores “*tumor microenviroment*”, “*cytokines*” e “*mouth neoplasms*” ou “*oral cancer*”, associados com os operadores booleanos AND e OR. A pergunta norteadora da pesquisa é: Como a inflamação crônica influencia a carcinogênese intra-oral? Serão incluídos artigos que descrevam a relação da inflamação como processo de carcinogênese oral, sendo estudos de coorte e ensaios clínicos randomizados (ECRs), em qualquer idioma e sem restrição de tempo. Artigos indisponíveis e pagos serão excluídos.

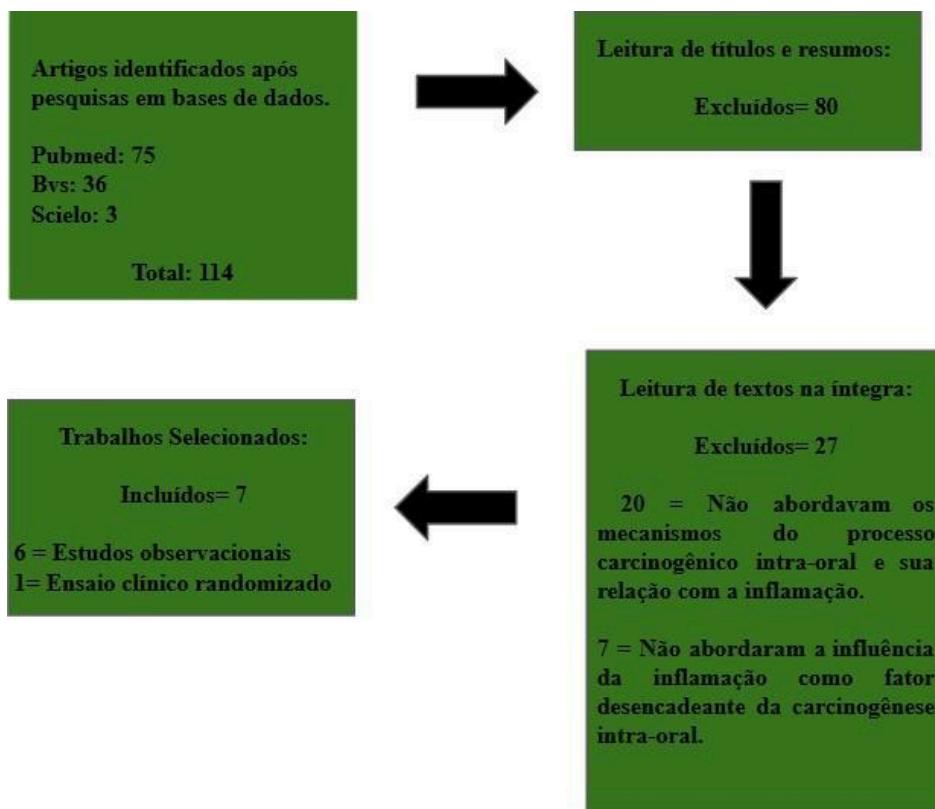
2.1 SELEÇÃO DE ESTUDOS E COLETA DE DADOS

A pesquisa foi realizada obedecendo os critérios de elegibilidade por dois pesquisadores (A.L.G.L) e (K.H.J.V.P). Títulos e resumos serão analisados para eliminar artigos claramente irrelevantes, que não atendam aos critérios de elegibilidade da pesquisa. O próximo passo, avaliação dos resumos de artigos, irá se basear no tipo e característica dos estudos, respeitando os resultados exigidos dos artigos incluídos nesta pesquisa. Por fim, a análise dos textos completos foi realizada por meio de um formulário de extração de dados. As informações de cada estudo selecionado foram incluídas em uma tabela com os seguintes dados: autor, ano, tipo de estudo, citocinas encontradas, principais resultados e conclusão

3 RESULTADOS

A partir dos descritores selecionados, foram analisados 114 artigos. Destes, foram excluídos 80 artigos pelos títulos e resumos e 27 para leitura na íntegra. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 7 artigos foram selecionados para a revisão, sendo 6 observacionais e 1 ensaio clínico randomizado.

Os artigos selecionados, em sua maioria, se apresentavam na língua inglesa, publicados entre 2018 e 2025, como segue o fluxograma abaixo:



Na tabela 1 foram relacionadas as principais citocinas encontradas com os resultados:

Tabela 1 – Relação entre as citocinas e os resultados encontrados

AUTOR	TIPO DE ESTUDO	CITOCINAS	RESULTADOS	CONCLUSÃO
Basak et al. 2019	ECR	IL6, IL8, IL-1b, TNF-a	O estudo foi projetado para determinar os efeitos nas concentrações de citocinas e na comunidade microbiana da mucosa oral. Pode haver uma relação direta entre essas mudanças e os níveis reduzidos de citocinas inflamatórias na saliva, o que pode beneficiar pacientes com câncer quando eles são tratados por um período mais longo.	Embora a apoptose resulte na supressão da recorrência do tumor, a senescência pode levar à recorrência da doença por meio da expressão de proteínas associadas à senescência, incluindo citocinas inflamatórias.
Dantas et al. 2019	Coorte	IL-1b, IL-6, IL-10 e TNF-a	Não foi observado uma mudança no perfil de imuno expressão de citocinas inflamatórias do tumor primário para a metástase do linfonodo, mostrando que após a malignização, a imuno expressão de mediadores inflamatórios aumenta em relação à margem de ressecção cirúrgica e permanece em um nível semelhante quando há metástase para o linfonodo.	Portanto, apesar de haver um aumento da imunoexpressão de citocinas no tumor primário, apenas TNF-a foi a citocina inflamatória que influenciou a sobrevivência de pacientes com câncer oral.
Chovanec et al. 2018	Coorte	Não específica.	O estudo mostra como o índice de inflamação sistêmica resulta em categorias de risco baixo e intermediário e múltiplos locais metastáticos para os grupos estudados na amostra	O Índice de inflamação sistêmico alto foi associado a resultados ruins em células germinativas de tumor.
Diao et al. 2018	Coorte	Não específica.	Os dados indicaram que o índice de inflamação sistêmica alto foi significativamente associado a um tamanho tumoral maior, a sobrevida global reduzida de doença, bem como um preditor prognóstico independente para a sobrevida do paciente.	Alto índice inflamatório sistêmico pré-operatório está associado a um resultado ruim e serve como um preditor prognóstico não invasivo, de baixo custo e poderoso para pacientes com carcinoma de células escamosas. Este biomarcador relacionado à inflamação/imunidade possui potenciais translacionais para complementar o regime prognóstico atual para melhor estratificação de pacientes e planejamento de tratamento.

Goertzen et al. 2018	Coorte	IL-1a, IL-1b, IL-6, IL-8 e TNF-a	<p>O exame de amostras de saliva de pacientes com carcinoma de células escamosas revelou um aumento significativo nas citocinas pró-inflamatórias IL-1a, IL-1b, IL-6, IL-8 e TNF-a. O TNF-a foi o maior aumento em comparação ao controle, ambos consistentes com o aumento de neutrófilos observados no estroma tumoral e apoia a observação anterior de que carcinoma de células escamosas e neutrófilos desenvolvem um loop co estimulatório parácrino.</p>	<p>O TNF-a promove um fenótipo pró-inflamatório e pró-invasão, levando ao recrutamento e ativação de células inflamatórias em um mecanismo parácrino. O aumento do TNF-a no microambiente tumoral inclina a balança para a invasão, levando à diminuição da sobrevida geral e da sobrevida livre de doença. Isso representa um avanço significativo na pesquisa do câncer oral e dará suporte a novas abordagens de tratamento para controlar a invasão e a metástase do carcinoma de células escamosas.</p>
Ruiz-Ranz et al. 2022	Coorte	IL-2, IL-6 e IL-8	<p>Células tumorais podem atrair neutrófilos que contribuem para a destruição das membranas basais e a invasão dos tecidos circundantes por meio da secreção do fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento endotelial vascular, interleucinas IL-6 e IL-8 para promover o crescimento tumoral, invasão e metástase.</p>	<p>O alto índice inflamatório sistêmico pré-operatório está relacionado a altos níveis de células tumorais circulantes, foi significativamente associado ao tamanho do tumor e grau patológico avançado em carcinoma de células escamosas servindo como marcadores fáceis e valiosos para prever o prognóstico do paciente junto com o estágio TNM e a idade.</p>

Xu et al 2025.	Coorte	IL5, IL7 e CTACK	Níveis mais altos de interleucina-7 (IL-7) e interleucina-5 (IL-5) aumentam ligeiramente as chances de câncer orofaríngeo. Da mesma forma, níveis aumentados de PDGF-bb e CTACK estão modestamente associados a maiores chances de câncer oral e orofaríngeo.	Conclui-se que, IL-5 e IL-7 podem ser fatores pertinentes na etiologia do câncer orofaríngeo, enquanto PDGF bb e CTACK provavelmente estão implicados na patogênese dos cânceres oral e orofaríngeo.
----------------	--------	------------------	---	--

FONTE: Produzida pelo autor.

Todos os 7 estudos correlacionam a relação da inflamação com fatores carcinogênicos, dentre eles 5, Basak et al. (2019); Dantas et al. (2019); Goertzen et al. (2018); Ruiz-Ranz et al. (2022); Xu et al. (2025), trazem citocinas inflamatórias e sua relação com a progressão do tumor e o prognóstico da doença, 2, Chovanec et al (2018) e Diao et al. (2018), não fazem essa discriminação, apenas destacam a inflamação no geral como fator de alteração do microambiente tumoral e preditor para um mau prognóstico. Dentro as citocinas inflamatórias encontradas, destacam-se a IL-5 que pode contribuir para o processo carcinogênico ao sustentar um ambiente inflamatório rico em eosinófilos e outras células imunes que promovem a infiltração tecidual do tumor, IL-6 que induz fatores de crescimento tumoral, a IL-7 que promove fatores de proliferação e crescimento das células tumorais, bem como está associada a predisposição de câncer orofaríngeo, a IL-8 que, em conjunto com a IL-6, auxilia na indução de fatores angiogênicos no tumor e o TNF-a que está intimamente relacionado com o prognóstico da doença, uma vez que promove o recrutamento de células inflamatórias na região e a invasão tumoral por neutrófilos.

Todos os estudos não apresentaram discriminação de sexo, idade ou condição socioeconômica e, com exceção de Dantas et al. (2019) que foi realizado no Brasil, foram produzidos na América do norte, Europa e Ásia.

Os dados obtidos por Dantas et al. (2019), Ruiz-Ranz (2022) e Goertzen et al. (2018) foram coletados através de exames imuno-histoquímicas de peças cirúrgicas de biópsias de carcinoma de células escamosas, utilizando uma amostragem de, respectivamente, 76 pacientes, 348 pacientes e 39 pacientes Diao et al. (2018) também utilizou de pesquisa em grupos de 309 pacientes analisando os dados de hemogramas de pacientes que passaram por procedimento de ressecção curativa de tumores. Chovanec et al. (2018), analisou amostras de 171 pacientes, porém em contrapartida não utilizou peças de

biópsias, suas análises tiveram como base o hemograma de pacientes antes do tratamento quimioterápico.

Xu et al. (2025) utilizou de um banco de dados para obtenção do seu resultado, não foi discriminada a quantidade de pacientes que participaram o estudo, mas contabilizou-se os dados de pacientes maiores de 18 anos que não haviam passado por quimio ou radioterapia. Basak et al. (2019) segue a mesma proposta, não havendo número de pacientes, apenas selecionando os maiores de 18 anos, sem histórico de tratamento antineoplásico, porém se diferenciando dos demais ao trazer um estudo voltado à terapêutica de câncer.

5 DISCUSSÃO

A inflamação sistêmica exerce um papel crucial na carcinogênese, influenciando a progressão tumoral e o prognóstico. Estudos destacam biomarcadores inflamatórios, como o índice de inflamação sistêmica (SII), como preditores de progressão tumoral e desfechos clínicos, bem como potenciais alvos terapêuticos.

Dantas et al. (2019), Ruiz-Ranz et al. (2022) e Goertzen et al. (2018) realizaram suas pesquisas através da análise de biópsias. Diao et al (2018) e Chovanec et al. (2018) não utilizam de peças cirúrgicas obtidas em biópsias, mas utiliza da análise de hemograma dos pacientes. Em contraponto, Xu et al. (2025) e Basak et al. (2019) utilizaram dados dos pacientes obtidos no sistema do hospital onde realizaram sua pesquisa e obteram resultados semelhantes, diferenciando-se apenas nas citocinas encontradas. Essas diferenças metodológicas encontradas impactam nos resultados das pesquisas quanto a características das citocinas encontradas. Os trabalhos que usaram materiais de biópsias, dentre as citocinas encontradas, apresentaram em comum a expressão da interleucina-6 e a relacionam com fatores angiogênicos que favorece o crescimento tumoral, enquanto Diao et al. (2018) e Chovanec et al. (2018) que utilizam da análise de exames laboratoriais não especificaram ação de citocinas, apenas trazendo o ambiente inflamatório em geral como fator indicador de prognóstico da doença e alteração das células germinativas do tumor, respectivamente.

Os trabalhos analisados, Basak et al. (2019); Dantas et al. (2019); Goertzen et al. (2018); Ruiz-Ranz et al. (2022); Xu et al. (2025) demonstraram um padrão comum na influência das citocinas inflamatórias na progressão do carcinoma espinocelular oral. As interleucinas IL-5, IL-6, IL-7, IL-8 e o TNF- α aparecem de forma recorrente como fatores associados a pior prognóstico, sugerindo um papel central dessas citocinas na progressão tumoral.

Goertzen et al. (2018) observou que as amostras salivares dos pacientes acometidos pelo carcinoma espinocelular apresentavam um grande índice de citocinas pró-inflamatórias, dando destaque para o TNF- α , que desempenhou um papel crucial no desenvolvimento de um fenótipo tumoral que promove a invasão tecidual por meio da regulação positiva de genes envolvidos na remodelação da matriz e inflamação. Segundo Zou et al. (2019) a inflamação apresenta níveis plasmáticos aumentados, bem como maior produção celular de citocinas pró-inflamatórias. Esta inflamação crônica e de baixo nível expõe as células a níveis constantemente aumentados de radicais livres, o que põe em risco os genomas celulares à mutação.

Em contrapartida, no estudo de Ruiz-Ranz et al. (2022) tem-se evidenciado como as citocinas IL-2, IL-6 e IL-8 apresentam fatores de crescimento do tumor, invasão e metástase sem correlacionar com o TNF- α . Segundo Suarez-Carmona et al. (2019) as citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , estão frequentemente elevadas em tumores malignos, favorecendo um fenômeno de retroalimentação que perpetua o crescimento tumoral e a resistência à terapia. Essas interleucinas reagem de acordo como proposto por Figueiredo (2019) que relata que importantes fontes de enzimas do tipo matrix metaloproteinases, degradam a matriz extracelular, alterando sua rigidez, tornando-a mais frouxa, facilitando a invasão tecidual e a migração das células tumorais até os capilares promovendo a metástase. Dantas et al. (2019) também evidenciou a ação das citocinas com a progressão tumoral, porém, ao contrário de Ruiz-Ranz et al. (2022), as citocinas que foram destacadas foram a IL-1b, IL-6, IL-10 e TNF- α , dessas, destaca-se a IL-10 que até o presente estudo era relacionada com uma ação anti-inflamatória, porém sua expressão não indicou um melhor prognóstico, tendo sua imunoexpressão prevalente em metástases e o TNF- α que quando encontrado em baixas doses apresentava uma contribuição significativa na sobrevivência de pacientes com câncer de boca.

Xu et al. (2025) traz a IL-5 associada a eosinófilos e a IL-7, como fatores predisponentes para a progressão tumoral, porém sendo mais relacionados ao câncer orofaríngeo, se diferenciando dos estudos de Goertzen et al. (2018), Ruiz-Ranz et al. (2022), Dantas et al. (2019) e Basak et al. (2019) trazendo a citocina CTACK como principal responsável pela carcinogênese intra-oral. Já o estudo de Singh et al. (2019), contrapôs esses achados, demonstrando os macrófagos, em conjunto com os leucócitos são fatores causais, uma vez que liberam espécies reativas de oxigênio que podem causar alterações de DNA e induzir agentes mutagênicos, sem correlacionar com a presença de eosinófilos.

Basak et al. (2019) também avalia a presença de citocinas inflamatórias, como IL-1b, IL-6, IL-8 e TNF- α na saliva de pacientes com câncer, porém não destaca a ação de cada uma delas no processo carcinogênico, mas reitera que baixos níveis de mediadores inflamatórios estão associados com um melhor prognóstico da doença. O processo inflamatório envolve diversas células imunes, como macrófagos associados ao tumor, neutrófilos e linfócitos, que interagem com células tumorais e componentes da matriz extracelular. Essas interações contribuem para a remodelação do tecido, promovendo a proliferação celular, invasão e disseminação metastática. Bassart et al. (2020).

Todos os estudos correlacionam a presença de células inflamatórias no microambiente tumoral como preditor da progressão do câncer, promovendo angiogênese,

evasão imune e metástase. Todos os estudos indicaram que o bloqueio de certas citocinas inflamatórias pode representar uma estratégia terapêutica promissora para pacientes portadores dessa patologia. Nenhum dos estudos evidenciou aspectos positivos na manutenção de altos níveis inflamatórios em pacientes portadores de neoplasias.

Apenas Basak et al. (2019) traz uma proposta terapêutica, utilizando a proteína APG-157, encontrada no açafrão da terra (cúrcuma) como modulador da inflamação, apresentando potencial para melhorar a resposta ao tratamento do CEC, sugerindo que a intervenção farmacológica com essa proteína pode alterar beneficamente os biomarcadores inflamatórios e a resposta imune.

Dentre as limitações encontradas, pode-se citar a ausência de propostas terapêuticas diferenciadas, uma vez que apenas a pesquisa de Basak et al (2019) traz uma proposta de tratamento que reduza o índice inflamatório, enquanto os outros apenas relacionam a sua redução com um melhor prognóstico para o paciente.

6 CONCLUSÃO

A presença de citocinas pró-inflamatórias, principalmente IL5, IL-6 IL7, IL8 e TNF-a apresentam uma íntima relação com o processo carcinogênico intra-oral, uma vez que promovem uma alteração no genoma celular ativando oncogenes, enquanto suprimem os fatores de necrose tumoral.

Existe uma íntima ligação entre a resposta inflamatória e o processo carcinogênico, uma vez que a resposta inflamatória induzida pela invasão de macrófagos e linfócitos das células do microambiente tumoral, gera espécies reativas de oxigênio e nitrogênio causando alterações de DNA, ativando oncogenes e suprimindo genes anti-tumorais. Entretanto, ainda necessitam de maiores pesquisas para entender os genes compreendidos nessa alteração do DNA da célula neoplásica.

REFERÊNCIAS

1. Baima G, Minoli M, Michaud DS, Aimetti M, Sanz M, Loos BG, Romandini M. Periodontitis and risk of cancer: mechanistic evidence. *Periodontol 2000*. 2024 Oct;96(1):83-94. doi: 10.1111/prd.12540. Epub 2023 Dec 15. PMID: 38102837; PMCID: PMC11579815.
2. Basak SK, Bera A, Yoon AJ, Morselli M, Jeong C, Tosevska A, Dong TS, Eklund M, Russ E, Nasser H, Lagishetty V, Guo R, Sajed D, Mudgal S, Mehta P, Avila L, Srivastava M, Faull K, Jacobs J, Pellegrini M, Shin DS, Srivatsan ES, Wang MB. A randomized, phase 1, placebo-controlled trial of APG-157 in oral cancer demonstrates systemic absorption and an inhibitory effect on cytokines and tumor-associated microbes. *Cancer*. 2020 Apr 15;126(8):1668-82. doi: 10.1002/cncr.32644. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32022261.
3. Brassart-Pasco S, Brézillon S, Brassart B, Ramont L, Oudart JB, Monboisse JC. Tumor microenvironment: extracellular matrix alterations influence tumor progression. *Front Oncol*. 2020 Apr 15;10:397. doi: 10.3389/fonc.2020.00397.
4. Chovanec M, Cierna Z, Miskovska V, Machalekova K, Kalavska K, Rejlekova K, Svetlovska D, Macak D, Spanik S, Kajo K, Babal P, De Giorgi U, Mego M, Mardiak J. Systemic immune-inflammation index in germ-cell tumours. *Br J Cancer*. 2018 Mar 20;118(6):831-8. doi: 10.1038/bjc.2017.460.
5. Dantas TS, Barros Silva PGD, Lima Verde MEQ, Ribeiro Junior ADL, Cunha MDPS, Mota MRL, Alves APNN, Leitão RFC, Sousa FB. Role of inflammatory markers in prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(12):3635-42. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.12.3635.
6. Diao P, Wu Y, Li J, Zhang W, Huang R, Zhou C, Wang Y, Cheng J. Preoperative systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients with oral squamous cell carcinoma after curative resection. *J Transl Med*. 2018 Dec 18;16(1):365. doi: 10.1186/s12967-018-1742-x. PMID: 30563540; PMCID: PMC6299596.
7. Figueiredo CRLV. O intrigante paradoxo da inflamação associada ao câncer: uma atualização. *J Bras Patol Med Lab*. 2019;55(3):321-32.

8. Goertzen C, Mahdi H, Laliberte C, et al. Oral inflammation promotes oral squamous cell carcinoma invasion. *Oncotarget*. 2018;9(49):29047-63. doi: 10.18632/oncotarget.25540.
9. Hoff PMG, editor. *Tratado de Oncologia*. São Paulo: Atheneu; 2013.
10. Suarez-Carmona M, Lesage J, Cataldo D, Gilles C. EMT and inflammation: inseparable actors of cancer progression. *Mol Oncol*. 2017;11(7):805-23. doi: 10.1002/1878-0261.12095.
11. Ruiz-Ranz M, Lequerica-Fernández P, Rodríguez-Santamarta T, Suárez-Sánchez FJ, López-Pintor RM, García-Pedrero JM, De Vicente JC. Prognostic implications of preoperative systemic inflammatory markers in oral squamous cell carcinoma, and correlations with the local immune tumor microenvironment. *Front Immunol*. 2022 Jul 26;13:941351. doi: 10.3389/fimmu.2022.941351. PMID: 35958590; PMCID: PMC9360320.
12. Sarode GS, Sarode SC, Patil A, Anand R, Patil SG, Rao RS, Augustine D. Inflammation and oral cancer: an update review on targeted therapies. *J Contemp Dent Pract*. 2015 Jul 1;16(7):595-602. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1727.
13. Singh N, Baby D, Rajguru JP, Patil PB, Thakkannavar SS, Pujari VB. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med*. 2019 Jul-Sep;18(3):121-6. doi: 10.4103/aam.aam_56_18. PMID: 31417011; PMCID: PMC6704802.
14. Thakore VP, et al. Up-regulation of extracellular-matrix and inflammation-related genes in oral squamous cell carcinoma. *Arch Oral Biol*. 2024 May 1;161:105925. doi: 10.1016/j.archoralbio.2024.105925.
15. Xu S, Li Y, Chen W, et al. Investigating causal relationship among inflammatory cytokines and oropharyngeal cancer: Mendelian randomization. *Discov Onc*. 2025;16:92. doi: 10.1007/s12672-025-01809-8.
16. Zuo L, Prather ER, Stetskiy M, Garrison DE, Meade JR, Peace TI, Zhou T. Inflammaging and oxidative stress in human diseases: from molecular mechanisms to novel treatments. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 10;20(18):4472. doi: 10.3390/ijms20184472. PMID: 31510091.

ANEXO A – NORMAS DA REVISTA

Revista: Revista Brasileira de Cancerologia

Preparo do Manuscrito

O processador de textos utilizado deve ser o Microsoft Word, margens de 3 cm em ambos os lados, em folha de tamanho A4, fonte *Times New Roman*, tamanho 12, espaço 1,5 em todas as seções. Não são aceitas notas de rodapé.

O original deve ser escrito na terceira pessoa do singular, com o verbo na voz ativa.

Recomenda-se que a estrutura dos manuscritos obedeça às diretrizes de redação científica de acordo com delineamento da pesquisa. As diretrizes para redação de ensaios clínicos, revisões sistemáticas e estudos observacionais podem ser acessadas no site da iniciativa [EQUATOR Network](#).

Artigos que apresentem resultados parciais ou integrais de ensaios clínicos devem obrigatoriamente ser acompanhados do número e entidade de registro do ensaio clínico.

Os manuscritos aceitos para publicação poderão ser modificados para se adequar ao estilo editorial-gráfico da Revista, sem que, entretanto, nada de seu conteúdo técnico-científico seja alterado. Nesse caso, os autores serão previamente comunicados das mudanças ocorridas.

Principais Diretrizes sobre cada Seção

1. Folha de Rosto

Deve conter:

- a) Título do artigo com até 150 caracteres sem espaçamento, iniciando cada palavra com letra maiúscula e depois em minúscula, em português, inglês e espanhol e sem abreviações.
- b) Título abreviado com até 50 caracteres sem espaçamento.
- c) Autores

Nome(s) por extenso do(s) autor(es).

Indicar afiliação institucional completa, localização geográfica, e-mail e [Orcid iD](#) para cada autor.

Todos os tipos de documentos, sem exceção, devem ter autoria com especificação completa dos níveis institucionais e local (cidade, estado e país). Cada nível institucional deve ser identificado em até três níveis hierárquicos ou programáticos em ordem de importância, por exemplo, universidade, faculdade e departamento.

Quando um autor é afiliado a mais de uma instância, cada afiliação deve ser identificada separadamente. Quando dois ou mais autores estão afiliados à mesma instância, a identificação da instância é feita uma única vez. No caso de autores sem nenhuma afiliação, a instituição é identificada como Pesquisador Autônomo.

d) Autor correspondente

Nome, endereço completo com CEP, **telefone celular** e e-mail do autor responsável pela correspondência sobre o manuscrito.

e) Critérios de autoria (contribuições dos autores)

A designação de autoria deve ser baseada nas deliberações do [ICMJE](#), que considera autor aquele que: 1. contribui substancialmente na concepção e/ou no planejamento do estudo; 2. na obtenção, na análise e/ou interpretação dos dados; 3. assim como na redação e/ou revisão crítica e aprovação final da versão publicada.

Os nomes dos pesquisadores responsáveis por estudos institucionais (de autoria coletiva) e estudos multicêntricos devem ser especificados e todos os que forem considerados autores devem cumprir os critérios listados acima.

f) Agradecimentos

Os demais colaboradores, que não se enquadram nos critérios de autoria anteriormente descritos, devem ter seus nomes referidos nesse item especificando o tipo de colaboração.

g) Declaração de conflito de interesses

É de responsabilidade dos autores a declaração sobre possíveis conflitos de interesse, incluindo interesses políticos ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais, insumos ou equipamentos utilizados no estudo.

O conflito de interesses pode ser de natureza pessoal, comercial, política, acadêmica ou financeira. Conflitos de interesses podem ocorrer entre autores, revisores ou editores.

Manuscritos escritos em nome da indústria do tabaco, ou com seu apoio, serão **rejeitados** pelo editor. Aqueles com fomento da indústria alimentícia e/ou farmacêutica deverão declará-lo devidamente como fonte de financiamento.

Quando não houver, escrever “Nada a declarar”.

h) Fontes de financiamento

Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, público ou privado, para a realização da pesquisa (incluindo as agências de fomento) em cumprimento à [Portaria Capes nº 206](#), de 4 de setembro de 2018, que dispõe sobre a obrigatoriedade de citação da Capes.

Também devem ser indicados o nome da empresa e a origem (cidade, estado e país) que forneceu o material, insumo ou equipamento, gratuito ou com desconto. Caso não exista financiamento, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento.

2. Resumo e Palavras-chave (descritores)

Os resumos dos artigos (**exceto de opinião, cartas aos editores e resenhas**) deverão ser redigidos em parágrafo único, em português, inglês e espanhol, e ser estruturados em introdução, objetivo, método, resultados e conclusão. Neles, não devem ser feitas citações de referências, bem como de quadros, tabelas ou figuras. As abreviaturas devem ser evitadas. Os resumos de **Relato/Série de Casos** possuem a seguinte estrutura: introdução, relato do caso (resultados) e conclusão.

Todos os resumos deverão conter no mínimo 150 e no máximo 250 palavras e vir acompanhados das palavras-chave (de três a cinco) e de suas respectivas *key words* e *palabras clave*.

Os descritores são palavras fundamentais que auxiliam na indexação dos artigos em bases de dados nacionais e internacionais. Para determiná-los, deve-se consultar a lista de [Descritores em Ciências da Saúde \(DeCS\)](#) elaborada pela BIREME.

3. Introdução

O referencial teórico e as razões para executar a pesquisa devem estar detalhados de forma objetiva e clara. Citar referências atuais e pertinentes. Deve conter o(s) objetivo(s) da pesquisa.

4. Método

Deve ser claramente descrito como e por que o estudo foi realizado. O detalhamento deve permitir que o leitor possa reproduzir a pesquisa realizada. O método inclui a descrição de delineamento, de seleção dos sujeitos da pesquisa, os critérios de inclusão e exclusão e a descrição da população-alvo, das técnicas de coleta, das variáveis coletadas, análise e interpretação dos dados.

Nos estudos **quantitativos**, os métodos estatísticos devem ser descritos com detalhes suficientes para que o leitor possa julgar sua adequação e conferir os resultados. Definir os termos estatísticos, as abreviações e símbolos. Se for usado algum pacote de programa estatístico, especifique a versão utilizada.

Nos estudos **qualitativos**, detalhar a teoria, as fontes de informação, os sujeitos da pesquisa (quando pertinente), e as técnicas empregadas para coleta, síntese e análise (Editorial recomendado [A Relevância e o Rigor Científico e Metodológico da Pesquisa Qualitativa em Oncologia](#)).

Quando forem relatados experimentos com seres humanos, indicar se os procedimentos seguidos estiveram de acordo com os padrões éticos do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em seres humanos da instituição que aprovou a pesquisa, com a [Declaração de Helsinque](#) e com as Resoluções números [466/2012](#) e [510/2016](#) do Conselho Nacional de Saúde. Não usar os nomes dos pacientes, iniciais ou números de registro, especialmente no material ilustrativo. No caso de experimentos envolvendo animais, indicar se foram seguidas as normas das instituições, dos Conselhos Nacionais de Pesquisa ou de alguma lei nacional sobre uso e cuidado com animais de laboratório.

A RBC segue as Recomendações para a Conduta, Reportagem, Edição e Publicação de Ensaios Clínicos, emitidas pelo [International Committee of Medical Journal Editors \(ICMJE\)](#) e o código de conduta e diretrizes para editores e revisores do [Committee on Publication Ethics \(COPE\)](#).

Na submissão de manuscritos, é obrigatória a inclusão de declaração de que a pesquisa foi aprovada ou isenta de submissão pelo CEP.

Toda revisão sistemática deverá ter seu protocolo publicado ou registrado em uma base de registro de revisões sistemáticas, como por exemplo, o [PROSPERO](#).

5. Resultados

Apresentar primeiro os resultados principais ou os mais importantes de acordo com o objetivo do trabalho. Descrever apenas os resultados encontrados, sem incluir interpretações ou comparações. Fornecer as informações referentes aos desfechos primários e secundários identificados na seção de métodos.

Apresentar os resultados, tabelas e ilustrações em sequência lógica, atentando para que o texto complemente e não repita o que está descrito em tabelas e ilustrações. Restringir tabelas e ilustrações àquelas necessárias para explicar o argumento do artigo e para sustentá-lo. Usar gráficos como uma alternativa às tabelas com muitas entradas; não duplicar os dados em gráficos e tabelas.

Evitar uso de termos técnicos de estatística, tais como: “random” (que implica uma fonte de aleatorização), “normal”, “significante”, “correlação” e “amostra” de forma não técnica. Definir os termos estatísticos, abreviações e símbolos.

6. Discussão

Deve conter a interpretação dos autores, comparar os resultados com a literatura, relacionar as observações a outros estudos relevantes, apontar as limitações do estudo, enfatizar os aspectos novos e importantes do estudo e as conclusões derivadas, incluindo sugestões para pesquisas futuras. Não repetir em detalhe dados ou outros materiais colocados nas seções de “introdução” ou “resultados”. **A discussão pode ser redigida junto com os resultados, se for da preferência do autor somente nos estudos qualitativos.**

7. Conclusão

Deve ser fundamentada nos resultados encontrados e vinculada aos objetivos do estudo.

Afirmações não qualificadas e conclusões não apoiadas por completo pelos dados devem ser evitadas. Não devem ser feitas citações de referências, bem como quadros, tabelas ou figuras.

8. Referências

Devem ser numeradas no texto por números arábicos, em sobreescrito (ex.: A extensão da sobrevivência, entre outros¹), de forma consecutiva, de acordo com a ordem que são mencionadas pela primeira vez no texto e sem menção aos autores. A mesma regra aplica-se às tabelas e legendas.

Quando as citações forem sequenciais, devem ser separadas por um traço (³⁻⁷). Se forem intercaladas, devem ser separadas por vírgula (^{1,4,6,9}). Sequenciais com apenas duas citações devem ser separadas por vírgula (^{3,4}).

As referências devem ser verificadas nos documentos originais. Quando se tratar de citação de uma referência citada por outro autor deverá ser utilizado o termo “*apud*”. No entanto, essa possibilidade deve ser evitada ou empregada limitadamente.

A exatidão das referências é de responsabilidade dos autores. Deve constar apenas referências relevantes e que realmente foram utilizadas no estudo.

Não há limites quanto ao número de referências. Porém, a quantidade de palavras será contabilizada no total permitido para cada tipo de manuscrito.

As referências devem seguir os padrões resumidos no documento original em inglês do ICMJE intitulado *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals: Sample References* ou os padrões apresentados na íntegra na publicação *Citing Medicine 2nd Edition* (conhecidos como ‘Estilo de Vancouver’).

Para a padronização dos títulos dos periódicos nas referências, é utilizado como guia o [LocatorPlus](#), fonte de consulta da *National Library of Medicine*, que disponibiliza, na opção *Journal Title*, o título e/ou a abreviatura utilizada.

Incluir o nome de até três autores na ordem em que aparecem na publicação, iniciando-se pelo sobrenome seguido de todas as iniciais dos prenomes separando cada autor por vírgula. No caso de a publicação apresentar mais de três autores, os três primeiros são citados, separando por vírgula seguida da expressão *et al.*

Quando o sobrenome do autor incluir grau de parentesco – Filho, Sobrinho, Júnior, Neto – deve ser subsequente ao último sobrenome: João dos Santos de Almeida Filho = Almeida Filho JS, José Rodrigues Junior = Rodrigues Junior J.

Títulos devem ser escritos com a primeira letra em caixa alta e as subsequentes em caixa baixa. As exceções são nomes próprios, nomes de ciências ou disciplinas, instituições de ensino, países, cidades ou outros, e nomes de entidades públicas ou particulares.

As abreviaturas devem estar de acordo com a lista de periódicos no [PubMed](#). Todas as referências deverão vir com seus respectivos *Digital Object Identifier* (DOI).

9. Tabelas

As tabelas são utilizadas para exibir informações de maneira concisa e de fácil visualização. A inclusão de dados ou informações em tabelas, em vez de descritas no texto tem como finalidade reduzir o tamanho do texto.

Numerar as tabelas sequencialmente de acordo com a ordem de sua citação no texto e dar um título curto a cada uma. As tabelas deverão ser apontadas no corpo do texto, porém enviadas em laudas separadas.

Definir para cada coluna um cabeçalho abreviado ou curto. Colocar as explicações no rodapé das tabelas e não no cabeçalho. Explicar, em notas de rodapé, todas as abreviações não padronizadas usadas em cada tabela. Utilizar símbolos para explicar as informações (letras do alfabeto ou símbolos como *, §, †, ‡).

Cada dado na tabela deve ser inserido em uma célula separadamente, e dividida em linhas e colunas. Ou seja, não incluir mais de uma informação dentro da mesma célula. Caso um conteúdo de uma célula faça referência a mais de um conteúdo em outra coluna, deve-se usar, para essa célula, o recurso “mesclar células”. Não enviar as tabelas como imagem para que possam ser editadas.

Identificar medidas estatísticas de variações, tais como: desvio-padrão e erro-padrão da média. Verificar se cada tabela seja citada no texto por sua numeração e não como tabela a seguir, tabela abaixo.

O uso de tabelas grandes, ou em excesso em desproporção com o texto, pode dificultar a formatação de apresentação das páginas.

10. Ilustrações

As ilustrações (figuras, quadros, tabelas e gráficos etc. em p&b ou coloridas) devem estar inseridas no texto com os títulos completos, indicação de fontes, legendas e notas adicionais quando necessárias. Todas as ilustrações mencionadas deverão ser enviadas em formato editável. Não colocar os títulos e explicações nas ilustrações e sim nas legendas.

Se forem usadas fotografias de pessoas, os sujeitos não devem ser identificáveis ou suas fotografias devem estar acompanhadas por consentimento escrito para publicação.

As ilustrações devem ser numeradas de acordo com a ordem em que foram citadas no texto. Se uma ilustração já foi publicada, citar a fonte original e enviar a autorização escrita do detentor dos direitos autorais para reproduzir o material. A autorização é requerida, seja do autor ou da companhia editora, com exceção de documentos de domínio público.

Fotografias devem ser fornecidas da seguinte forma: arquivo digital em formato TIFF, JPG, EPS, com resolução mínima de: 300 dpi para fotografias comuns; e 600 dpi para fotografias que contenham linhas finas, setas, legendas etc.

Gráficos, desenhos, tabelas e quadros devem ser enviados em arquivos: Word, Excel, PowerPoint em formato editável (arquivo aberto). Para desenhos e gráficos, a resolução mínima é de em 1.200 dpi.

11. Nomenclatura

Devem ser observadas rigidamente as regras de nomenclatura biomédica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

Recomenda-se que, no uso dos principais vocábulos relacionados ao câncer, sejam adotados os conceitos dos [Glossários Temáticos Controle de Câncer](#) e [Fatores de Proteção e de Risco de Câncer](#).

Recomenda-se também evitar o uso de siglas ou acrônimos não usuais. Siglas ou acrônimos só devem ser empregados quando forem consagrados na literatura, prezando-se pela clareza do manuscrito.

Exemplos de siglas consagradas: SUS, Iarc, OMS

Os originais em língua portuguesa deverão estar em conformidade com o [Novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa](#).

Requisitos Técnicos para a Apresentação de Manuscritos

Antes de submeter o manuscrito, confira se as “Instruções para Autores” e se os itens abaixo foram atendidos:

- Submeter o arquivo integral do manuscrito em Microsoft Word.
- Utilizar espaçamento 1,5 em todas as partes do documento.
- Revisar a sequência: folha de rosto; resumos e palavras-chave (de três a cinco e respectivas *key words* e *palabras clave*) e a estrutura (seções) do artigo.
- Tabelas, quadros e figuras (com legendas) devem ser inseridos e citados no decorrer do texto, não no final do documento na forma de anexos.
- Referências devem ser numeradas, em sobreescrito, na ordem de aparecimento no texto, corretamente digitadas. Verificar se todos os trabalhos estão na lista de referências e se todos os listados estão citados no texto.
- [Formulário de Submissão e Declaração de Direitos Autorais](#) preenchido e assinado somente pelo autor responsável pela submissão.
- Adicionar permissão para reproduzir material previamente publicado ou para usar ilustrações que possam identificar indivíduos.
- Preencher o [checklist](#).

