

**Ana Julia Justo**  
**Lara Reis Siqueira**

**EFICÁCIA DO PEMBROLIZUMABE COMO  
TRATAMENTO PARA CÂNCER DE PULMÃO DE  
CÉLULAS NÃO PEQUENAS**

**Pindamonhangaba – SP  
2024**

**Ana Julia Justo**  
**Lara Reis Siqueira**

# **EFICÁCIA DO PEMBROLIZUMABE COMO TRATAMENTO PARA CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS**

Artigo apresentado como parte dos  
requisitos para obtenção do Diploma de  
Bacharelado pelo Curso de Biomedicina  
do Centro Universitário FUNVIC  
Orientador: Prof. Me. Jaime Moreira Pires

**Pindamonhangaba – SP**  
**2024**

Justo, Ana Julia; Siqueira, Lara Reis.

Eficácia do pembrolizumabe como tratamento para câncer de pulmão de células não pequenas / Ana Julia Justo; Lara Reis Siqueira / Pindamonhangaba-SP : UniFUNVIC Centro Universitário FUNVIC, 2024.

27f.

Monografia (Graduação em Biomedicina) UniFUNVIC-SP.

Orientador: Prof. Me. Jaime Moreira Pires.

1 Pembrolizumabe. 2. Câncer. 3. Imunoterapia. 4. Pulmão.

I Eficácia do pembrolizumabe como câncer de pulmão de células não pequenas.

II Ana Julia Justo; Lara Reis Siqueira.

**Ana Julia Justo**  
**Lara Reis Siqueira**

**EFICÁCIA DO PEMBROLIZUMABE COMO TRATAMENTO  
PARA CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO  
PEQUENAS**  
**EFFICACY OF PEMBROLIZUMAB AS A TREATMENT FOR  
NON- SMALL CELL LUNG CANCER**

Artigo apresentado como parte dos  
requisitos para obtenção do Diploma de  
Bacharelado pelo Curso de Biomedicina  
do Centro Universitário FUNVIC

Orientador: Prof. Me. Jaime Moreira Pires  
Pindamonhangaba, 22 de novembro de 2024.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Erika Flauzino

---

Prof. Me. Marcio Rodrigues de Matos

Este trabalho foi produzido em formato de artigo científico, seguindo as normas de formatação da Revista Ciência da Saúde On-line FUNVIC (Anexo A), para a qual iremos submeter o manuscrito.

## RESUMO

O câncer de pulmão de células não pequenas é uma doença grave e letal. O pembrolizumabe, um anticorpo monoclonal, é uma opção terapêutica eficaz para o tratamento da doença. Esta revisão sistemática da literatura avaliou a eficácia do pembrolizumabe em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, considerando a sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva e efeitos adversos, utilizando estudos encontrados no Pubmed e Scielo de 2019 a 2024, totalmente gratuitos e de ensaios randomizados. Os resultados mostraram que o pembrolizumabe se mostra eficaz contra o câncer de pulmão de células não pequenas, com taxa de resposta objetiva variando de 14,3% a 75%. A expressão de ligante de

morte programada 1 é um biomarcador importante para a resposta ao tratamento. A sobrevida global variou de 11,9 a 26,3 meses. Os principais efeitos adversos foram erupção cutânea, fadiga e diarreia. A imunoterapia com pembrolizumabe é uma opção promissora para o tratamento da enfermidade, com benefícios significativos para controle da doença. Entretanto, é preciso considerar os riscos e benefícios associados ao tratamento, além da avaliação personalizada da expressão de ligante de morte programada 1 como biomarcador.

**Palavras-chave:** Pembrolizumabe, Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas, Imunoterapia, Sobrevida Global, Sobrevida Livre de Progressão, Taxa de Resposta Objetiva, Efeitos Adversos.

## ABSTRACT

Non-small cell lung cancer is a severe and lethal disease. Pembrolizumab, a monoclonal antibody, is an effective therapeutic option for its treatment. This systematic literature review evaluated the efficacy of pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer, considering overall survival, progression-free survival, objective response rate, and adverse effects, using studies found on PubMed and SciELO from 2019 to 2024, which were completely free and based on randomized trials. The results showed that pembrolizumab is effective against non-small cell lung cancer, with an objective response rate ranging from 14.3% to 75%. Programmed death-ligand 1 expression is an important biomarker for treatment response. Overall survival ranged from 11.9 to 26.3 months. The main adverse effects were rash, fatigue, and diarrhea. Immunotherapy with pembrolizumab is a promising option for treating the disease, offering significant benefits for disease control. However, it is essential to consider the risks and benefits associated with the treatment, as well as the personalized evaluation of programmed death-ligand 1 expression as a biomarker.

**Keywords:** Pembrolizumab, Non-Small Cell Lung Cancer, Immunotherapy, Overall Survival, Progression-Free Survival, Objective Response Rate, Adverse Events.

# **EFICÁCIA DO PEMBROLIZUMABE COMO TRATAMENTO PARA CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS**

## **EFFICACY OF PEMBROLIZUMAB AS A TREATMENT FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER**

**JUSTO, Ana Julia<sup>1\*</sup>; SIQUEIRA, Lara Reis<sup>1\*</sup>; PIRES, Jaime Moreira<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Discentes do curso de Biomedicina do Centro Universitário Unifunvic,  
Pindamonhangaba-SP

<sup>2</sup> Mestre, Docente do curso de Biomedicina do Centro Universitário Unifunvic,  
Pindamonhangaba-SP

Autores contribuíram igualmente para a elaboração desse artigo.

### **RESUMO**

O câncer de pulmão de células não pequenas é uma doença grave e letal. O pembrolizumabe, um anticorpo monoclonal, é uma opção terapêutica eficaz para o tratamento da doença. Esta revisão sistemática da literatura avaliou a eficácia do pembrolizumabe em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, considerando a sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva e efeitos adversos, utilizando estudos encontrados no Pubmed e Scielo de 2019 a 2024, totalmente gratuitos e de ensaios randomizados. Os resultados mostraram que o pembrolizumabe se mostra eficaz contra o câncer de pulmão de células não pequenas, com taxa de resposta objetiva variando de 14,3% a 75%. A expressão de ligante de morte programada 1 é um biomarcador importante para a resposta ao tratamento. A sobrevida global variou de 11,9 a 26,3 meses. Os principais efeitos adversos foram erupção cutânea, fadiga e diarreia. A imunoterapia com pembrolizumabe é uma opção promissora para o tratamento da enfermidade, com benefícios significativos para controle da doença. Entretanto, é preciso considerar os riscos e benefícios associados ao tratamento, além da avaliação personalizada da expressão de ligante de morte programada 1 como biomarcador.

**Palavras-chave:** Pembrolizumabe, Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas, Imunoterapia, Sobrevida Global, Sobrevida Livre de Progressão, Taxa de Resposta Objetiva, Efeitos Adversos.

### **ABSTRACT**

Non-small cell lung cancer is a severe and lethal disease. Pembrolizumab, a monoclonal antibody, is an effective therapeutic option for its treatment. This systematic literature review evaluated the efficacy of pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer, considering overall survival, progression-free survival, objective response rate, and adverse effects, using studies found on PubMed and SciELO from 2019 to 2024, which were completely free and based on randomized trials. The results showed that pembrolizumab is effective against non-small cell lung cancer, with an objective response rate ranging from 14.3% to 75%. Programmed death-ligand 1 expression is an important biomarker for treatment response. Overall survival ranged from 11.9 to 26.3 months. The main adverse effects were rash, fatigue, and diarrhea. Immunotherapy with pembrolizumab is a promising option for treating the disease, offering significant benefits for disease control. However, it is essential to consider the risks and benefits associated with the treatment, as well as the personalized evaluation of programmed death-ligand 1 expression as a biomarker.

**Keywords:** Pembrolizumab, Non-Small Cell Lung Cancer, Immunotherapy, Overall Survival, Progression-Free Survival, Objective Response Rate, Adverse Events.

## INTRODUÇÃO

O câncer é um grupo de doenças caracterizadas pelo crescimento descontrolado de células anormais no corpo.<sup>1</sup> A palavra "câncer" tem origem no latim e significa, literalmente, "caranguejo". O nome foi escolhido devido à analogia entre a maneira como as células cancerígenas invadem os tecidos adjacentes e se espalham para outras partes do corpo através do sangue e do sistema linfático, semelhante ao modo como o caranguejo caminha, esticando suas patas e pinças e cavando na areia<sup>2</sup>. Existem vários tipos, como câncer de mama, próstata, pele e pulmão.<sup>3</sup>

O câncer de pulmão é o maior causador de mortes em relação aos outros tipos de cânceres, sendo o Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP) o mais comum, representando 85% dos casos.<sup>4,5</sup> Além disso, foi o subtipo da doença mais diagnosticado em 2022, responsável por um em cada oito cânceres no mundo (12,4% de todos os cânceres no mundo), e é a principal causa de morte por câncer (18,7% do total de mortes por câncer).<sup>6</sup>

Alguns coeficientes, como o estilo de vida e fatores ambientais, podem estar diretamente ligadas ao aparecimento da doença. O consumo de tabaco eleva as chances do adoecimento, ocasionando com que 85 a 90% dos praticantes tenham câncer de pulmão, além de aumentar a chance de mortalidade por cancro do pulmão em todo o mundo, como previsto pela Organização Mundial de Saúde (OMS).<sup>7,8</sup>

Embora estratégias terapêuticas convencionais, como cirurgia, quimioterapia e radioterapia sejam utilizadas, existem limitações nos tratamentos convencionais em relação a taxa de sobrevida global e podem causar efeitos colaterais tóxicos<sup>9,10</sup>, sendo necessário o desenvolvimento de estratégias mais eficazes é para enfrentar o câncer de pulmão, como a imunoterapia.<sup>11</sup>

Para a compreensão da imunoterapia, é fundamental a compreensão do mecanismo de ação do CPCNP dentro do sistema imunológico<sup>12</sup>, o qual expressa PD-1 na superfície das células T para se conectar a PD-L1 em células tumorais. Estas inibem quinases e impedem o desenvolvimento de respostas citotóxicas de células T a tumores. Assim, as células T não conseguem identificar e matar as células tumorais, levando à falência dos linfócitos T citotóxicos e causando enfraquecimento imunológico.<sup>13</sup>

A imunoterapia demonstrou um benefício na sobrevida em pacientes com CPCNP localmente avançado, com a utilização de inibidores de checkpoint, como o anti-PD-1 (Pembrolizumabe e Nivolumabe) e inibidores anti-PD-L1

(Atezolizumabe)<sup>14</sup>, que funcionam modulando as interações de células T e células apresentadoras de antígenos ou células tumorais para ajudar a desencadear respostas imunes suprimidas.<sup>15,16</sup> Dessa maneira, impedem a ligação dos ligantes PD-L1 aos receptores PD-1.<sup>17</sup>

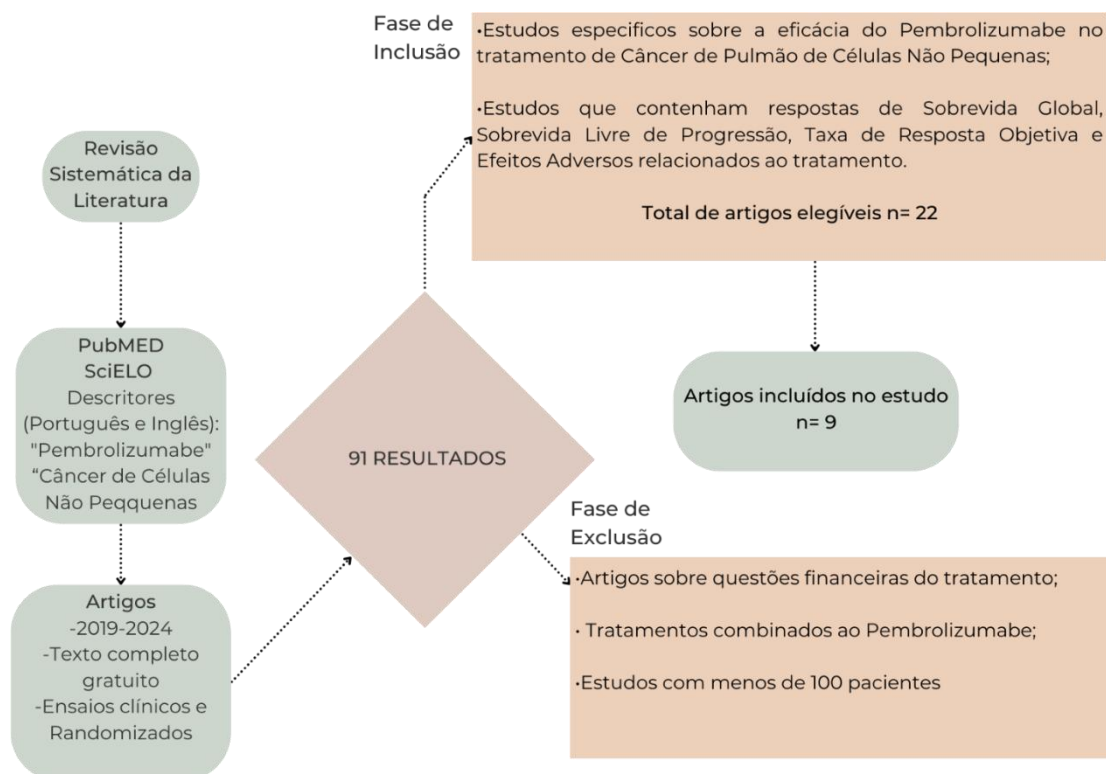
O Pembrolizumabe, uma substância terapêutica elaborada como um anticorpo monoclonal humanizado, tem como objetivo específico o receptor de morte celular programada 1 (PD-1), desempenhando a função de inibidor de checkpoint. Esta abordagem imunoterapêutica é amplamente utilizada para o tratamento de CPCNP.<sup>18</sup> É um pó liofilizado e reconstituído em solução de cloreto de sódio a 0,9% até uma concentração final de 1–10 mg/mL para uso intravenoso, e continua estável por 4 horas à temperatura ambiente, e 24 horas quando refrigerado.<sup>19</sup>

O mecanismo de ação do Pembrolizumabe bloqueia o receptor PD-1, interrompendo sua interação com a PD-L1 e preservando, assim, a capacidade dos linfócitos T de atacar as células cancerígenas. A aprovação do Pembrolizumabe pelo FDA como tratamento de primeira linha para o câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) se deve à presença desses subtipos de células tumorais que expressam PD-L1, uma característica crucial para o sucesso do tratamento.<sup>20,21</sup>

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura para a compreensão do mecanismo de ação do Pembrolizumabe e como ele pode ser eficaz no combate do CPCNP, com foco em Sobrevida Global (SG), Sobrevida Livre de Progressão (SLP), Taxa de Resposta Objetiva (TRO), e Efeitos Adversos (EAs).

## METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura. A pesquisa foi efetivada a partir das bases de dados SciELO e PubMed com o objetivo de encontrar artigos completamente gratuitos publicados entre os anos de 2019 e 2024. Foram utilizados os seguintes descritores em Português: “PEmbrolizumabe”, “Câncer de Células Não Pequenas” e inglês: "Pembrolizumab", “Non Small Cell Lung Cancer", resultando em 91 artigos. Foram utilizados como critérios de inclusão a especificidade do estudo sobre a eficácia do pembrolizumabe no tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas, avaliando desfechos como sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta e efeitos adversos. Foram excluídos artigos que tratavam exclusivamente de questões financeiras do tratamento, estudos que combinavam pembrolizumabe com outros tipos de tratamento, e aqueles que tinham menos de 100 pacientes participantes (Figura 1).



## **RESULTADOS**

O resultado da nossa pesquisa nas bases de dados, como mencionado anteriormente, resultou em 91 artigos. Em seguida, iniciou-se uma triagem inicial dos artigos, selecionando aqueles que continham estudos específicos, o que resultou na identificação de 22 artigos pertinentes.

Posteriormente, foi aplicada uma filtragem adicional para refinar os resultados, restando ao final que atendiam aos critérios de inclusão (Quadro 1 e Quadro 2).

**Quadro 1-** Eficácia do Pembrolizumabe em pacientes com CPCNP (9 artigos).

| <b>Estudo</b>                                   | <b>Ano</b> | <b>Quantidade de pacientes</b> | <b>Duração do tratamento (meses)</b> | <b>TRO (%)</b> | <b>SLP mediana (meses)</b>         | <b>SG mediana</b>                                                                                      |
|-------------------------------------------------|------------|--------------------------------|--------------------------------------|----------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reck, Rodríguez-Abreu, Robins on, et. al</b> | 2021       | 154                            | 59,9                                 | 46,1           | 7,7                                | 26,3 meses                                                                                             |
| <b>De Castro, Kudaba, Wu, et. al</b>            | 2022       | 637                            | 61,1                                 | 27,3           | 6,9                                | 11,9 meses                                                                                             |
| <b>Wu, Zhang, Fan, et. al</b>                   | 2021       | 128                            | 33,0                                 | TPS =40,3      | 14,3                               | 50% (risco de morte 37% menor em relação a quimioterapia);<br>20% (risco 1% (risco de morte 33% menor) |
| <b>Welsh, Menon, Chen, et. al</b>               | 2020       | 100                            | 20,4                                 | 25             | 5,1                                | Sem informação                                                                                         |
| <b>Herbst, Garon, Kim, et. al</b>               | 2020       | 690                            | 42,6                                 | 75             | TPS em 36 meses; 12,7% em 36 meses | 16,9 meses                                                                                             |
| <b>Satouchi, Nosaki, Takahashi, et. al</b>      | 2021       | 154                            | 43,3                                 | 67             | 14,6                               | Não atingida                                                                                           |
| <b>Herbst, Garon, Kim, et. al</b>               | 2021       | 691                            | 67,4                                 | 33,1           | 18,2                               | PD-L1 TPS<br>PD-L1 TPS                                                                                 |
| <b>Amrane , Geier, Corre, et. al</b>            | 2021       | 108                            | 8,2                                  | 57,3           | 10,1                               | 15,2 meses                                                                                             |
| <b>Cho, Lee, Wu, et. al</b>                     | 2023       | 152                            | 14,5                                 | 51,3           | 11,1                               | 22,1 meses                                                                                             |

Legenda: TRO (Taxa de Resposta Objetiva); SLP (Sobrevida Livre de Progressão); SG (Sobrevida Global); TPS (Tissue Polypeptide Specific antigen).

**Quadro 2** - Principais efeitos adversos em pacientes com CPCNP

| <b>Estudo</b>                                  | <b>Ano</b> | <b>Principais EAs</b>                                                                         | <b>Frequência dos principais EAs (%)</b> | <b>Causas dos óbitos relacionados ao tratamento</b>                                                                                                           | <b>Frequência dos óbitos relacionados ao tratamento (%)</b> |
|------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>Reck, Rodríguez-Abreu, Robinson, et. al</b> | 2021       | Diarreia<br>Fadiga<br>Prurido                                                                 | 16,2<br>14,3<br>13,0                     | Morte súbita<br>Pneumonite                                                                                                                                    | 1,54<br>1,54                                                |
| <b>De Castro, Kudaba, Wu, et. al</b>           | 2022       | Hipotireoidismo<br>Fadiga                                                                     | 10,8<br>8,0                              | Nenhum                                                                                                                                                        | 0,0                                                         |
| <b>Wu, Zhang, Fan, et. al</b>                  | 2021       | Alanina aminotransferase aumentada<br>Aspartato aminotransferase aumentada<br>Erupção cutânea | 17,2<br>17,2<br>13,3                     | Insuficiência ventricular esquerda aguda<br>Infarto do miocárdio<br>Síndrome de disfunção de múltiplos órgãos<br>Pneumonia<br>Progressão de neoplasia maligna | 0,78<br>0,78<br>0,78<br>0,78<br>0,78                        |

|                                            |      |                                                                |                        |                                                 |                      |
|--------------------------------------------|------|----------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------|----------------------|
|                                            |      |                                                                |                        | Doença pulmonar intersticial                    | 0,78                 |
|                                            |      |                                                                |                        | Embolia pulmonar                                | 0,78                 |
| <b>Welsh, Menon, Chen, et. al</b>          | 2020 | Fadiga grau 1<br>Fadiga grau 2<br>Artralgia                    | 33<br>24<br>14         | Sem informação                                  | Sem informação       |
| <b>Herbst, Garon, Kim, et. al</b>          | 2020 | Fadiga<br>Perda de apetite<br>Erupção cutânea                  | 15,8<br>12,8<br>12,2   | Infarto do miocárdio<br>Pneumonia<br>Pneumonite | 0,15<br>0,15<br>0,45 |
| <b>Satouchi, Nosaki, Takahashi, et. al</b> | 2021 | Pirexia<br>Diarreia<br>Erupção cutânea                         | 23,8<br>19,04<br>19,04 | Nenhum                                          | 0                    |
| <b>Herbst, Garon, Kim, et. al</b>          | 2021 | Fadiga<br>Diminuição do apetite<br>Erupção cutânea             | 15,8<br>12,8<br>12,2   | Causa desconhecida                              | 0,7                  |
| <b>Amrane , Geier, Corre, et. al</b>       | 2021 | Diarreia<br>Erupção cutânea grau 1-2<br>Hipo/ hipertireoidismo | 16<br>29,3<br>26,6     | Sem informação                                  | Sem informação       |
| <b>Cho, Lee, Wu, et. al</b>                | 2023 | Prurido<br>Exantema<br>Diarreia                                | 25,7<br>29,1<br>12,6   | Miocardite e Miosite                            | 0,65<br>0,65         |

Legenda: EAs (Efeitos Adversos).

## DISCUSSÃO

A TRO é a proporção de pacientes com diminuição do tumor é medida desde a resposta inicial até a documentação da progressão do tumor. Essa medida, que é a soma das respostas parciais e completas, fornece uma avaliação direta da atividade anti-tumoral do medicamento e pode ser avaliada em um estudo de braço único.<sup>31, 32</sup>

A TRO demonstrou uma ampla variação nos estudos analisados. No Estudo de Reck de 2021, uma TRO de 46,1% foi observada em uma amostra de 154 pacientes, destacando uma resposta favorável ao Pembrolizumabe nesse grupo específico. No entanto, ao comparar com o Estudo De Castro de 2022, a TRO foi de 27,3%, indicando uma resposta menos robusta, mas ainda substancial, à terapia com Pembrolizumabe em relação a outros tipos de tratamento.<sup>19, 33</sup>

O teste de PD-L1 é crucial como indicador preditivo de resposta clínica, especialmente para o Pembrolizumabe, sendo necessário para seu uso como terapia isolada.<sup>17, 34 35</sup> Além disso, outros estudos também apresentaram uma ampla gama de resultados em relação à TRO, variando de 14,3% a 75%.

A SLP é uma medida crítica da eficácia do tratamento em retardar a progressão da doença em pacientes com CPCNP.<sup>36 37</sup>

O padrão-ouro para demonstrar o benefício clínico de medicamentos contra o câncer é a SG. Avaliada diariamente, é 100% precisa na identificação do evento e do momento. Sua importância é indiscutível, pois aborda tanto a segurança quanto a eficácia do tratamento.<sup>38</sup>

A análise detalhada dos dados revela uma ampla gama de resultados em relação à SG em pacientes com CPCNP tratados com Pembrolizumabe. No Estudo de Reck de 2021, observou-se uma mediana de SG de 26,3 meses, o que sugere um benefício substancial em termos de sobrevida para os pacientes tratados com Pembrolizumabe.<sup>39</sup> No entanto, ao comparar com outros estudos, como o Estudo De Castro de 2022, onde a mediana de SG foi de 11,9 meses, uma diferença considerável é observada, devido a diferença de número de pacientes tratados.

Além disso, é importante considerar o papel dos biomarcadores, como a expressão de PD-L1, na resposta ao tratamento e na SG dos pacientes.<sup>40 41</sup>

A imunoterapia, apesar de seus benefícios, pode ter efeitos colaterais como desvantagem, uma vez que está direcionada a estimular o sistema imunológico. Isso pode levar a reações indesejadas, como reações alérgicas, inflamação de órgãos, fadiga, náuseas,

vômitos, diarreia, erupções cutâneas e problemas respiratórios. Portanto, é fundamental que o tratamento seja realizado sob a supervisão de profissionais de saúde especializados.<sup>42</sup>

Os principais EAs identificados foram erupção cutânea, fadiga e diarreia, aparecendo na maioria dos estudos. A incidência de pneumonite, embora relativamente baixa, é preocupante devido à sua gravidade potencial e ao impacto significativo que pode ter na saúde dos pacientes submetidos ao tratamento com Pembrolizumabe para CPCNP.<sup>19</sup>

Por outro lado, pequena proporção de participantes experimentou eventos adversos graves, como infarto do miocárdio e pneumonia. A frequência desses eventos sublinha a importância de uma avaliação metódica do equilíbrio entre os riscos e os benefícios associados ao uso de Pembrolizumabe<sup>43</sup>, resultando em atividade notável contra CPCNP e toxicidade aceitável, assim como comprovado no estudo KEYNOTE de ensaios clínicos.<sup>44</sup>

## CONCLUSÃO

O estudo demonstrou a eficácia do pembrolizumabe como uma alternativa no tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas, apresentando resultados expressivos em termos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta objetiva. Seu mecanismo de ação, baseado na inibição da interação entre PD-1 e PD-L1, desempenha um papel fundamental na ativação da resposta imunológica contra as células tumorais. Ademais, é importante levar em conta os efeitos adversos, como erupção cutânea, fadiga e diarreia, ao definir a melhor estratégia terapêutica. A expressão de PD-L1 emerge como um biomarcador essencial, possibilitando uma abordagem mais individualizada e eficaz. Dessa forma, esta revisão confirma o pembrolizumabe como uma terapia promissora, ressaltando a importância de uma análise rigorosa dos riscos e benefícios em cada contexto clínico.

## Referências

1. National Institutes of Health. What Is Cancer? Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>. Acesso em: 12 de julho de 2024.
2. Reis B. Câncer: a trajetória da doença. Superinteressante. 2020 set 1. Acesso em 12 de julho de 2024; Disponível em: <https://super.abril.com.br/especiais/cancer-a-trajetoria-da-doenca>.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
4. J Saller J, Boyle TA. Patologia Molecular do Câncer de Pulmão. Cold Spring Harb Perspect Med 2022 1 de março; 12(3):A037812. DOI: 10.1101/cshperspect.a037812. PMID: 34751163; PMCID: PMC8886739.
5. Ruiz-Cordero R, Devine WP. Terapia Alvo e Imunoterapia Checkpoint no Câncer de Pulmão. Surg Pathol Clin. Março de 2020; 13(1):17-33. DOI: 10.1016/j.path.2019.11.002. PMID: 32005431.
6. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Estatísticas globais de câncer 2022: GLOBOCAN estimativas de incidência e mortalidade em todo o mundo para 36 cânceres em 185 países. CA Câncer J Clin. 2024 Maio-Jun; 74(3):229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
7. Alduais Y, Zhang H, Fan F, Chen J, Chen B. Câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC): Uma revisão dos fatores de risco, diagnóstico e tratamento. Medicina (Baltimore). 2023 Fev 22; 102(8):e32899. DOI: 10.1097/MD.00000000000032899. PMID: 36827002.
8. Rodak O, Peris-Díaz MD, Olbromski M, Podhorska-Okolów M, Dzięgiel P. Panorama atual do câncer de pulmão de células não pequenas: epidemiologia, classificação histológica, terapias-alvo e imunoterapia. Cânceres (Basileia). 20 de setembro de 2021; 13(18):4705. DOI: 10.3390/cancers13184705. PMID: 34572931; PMCID: PMC8470525.
9. Li Y, Yan B, He S. Avanços e desafios no tratamento do câncer de pulmão. Farmacoterapia Biomed. 2023 Dez 31;169:115891. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115891.
10. Blakely CM, Weder W, Bubendorf L, Ele J, Majem M, Shyr Y, Chaft JE.

Desfechos primários para avaliar a eficácia de novas abordagens terapêuticas no câncer de pulmão de células não pequenas mutado pelo receptor do fator de crescimento epidérmico, ressecável cirurgicamente: Uma revisão. *Cancro do pulmão*. Março de 2023;177:59-72. DOI: 10.1016/j.lungcan.2023.01.002.

11. Lahiri A, Maji A, Potdar PD, Singh N, Parikh P, Bisht B, Mukherjee A, Paul MK. Câncer de Mol. 2023 Fev 21; 22(1):40. DOI: 10.1186/s12943-023-01740-y.
12. Kumar AR, Devan AR, Nair B, Vinod BS, Nath LR. Aproveitamento do sistema imunológico contra o câncer: abordagens atuais de imunoterapia e alvos terapêuticos. *Mol Biol Rep*. 2021 Dez; 48(12):8075-8095. DOI: 10.1007/s11033-021-06752-9.
13. Tang S, Qin C, Hu H, Liu T, He Y, Guo H, Yan H, Zhang J, Tang S, Zhou H. Inibidores de Checkpoint Imune no Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas: Progresso, Desafios e Perspectivas. *Células*. 19 de janeiro de 2022; 11(3):320. DOI: 10.3390/cells11030320. PMID: 35159131; PMCID: PMC8834198.
14. Alexander M, Kim SY, Cheng H. Atualização 2020: Gerenciamento do câncer de pulmão de células não pequenas. *Pulmão*. 2020 Dez; 198(6):897-907. DOI: 10.1007/s00408-020-00407-5.
15. Steven A, Fisher SA, Robinson BW. Imunoterapia para câncer de pulmão. *Respirologia*. Julho de 2016; 21(5):821-33. DOI: 10.1111/resp.12789.
16. Geng Y, Zhang Q, Feng S, Li C, Wang L, Zhao X, et al.. Segurança e eficácia de inibidores de PD-1/PD-L1 combinados com radioterapia em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas: uma revisão sistemática e metanálise. 2021 Fev; 10(4):1222-1239. DOI: 10.1002/cam4.3718.
17. Davies MJ. Inibidores de PD-1/PD-L1 para câncer de pulmão de células não pequenas: incorporando vias de etapa de cuidado para o gerenciamento eficaz de efeitos colaterais. *J Adv Pract Oncol*. Março de 2019; 10 (Suppl 1): 21-35. DOI: 10.6004/jadpro.2019.10.2.11.
18. LiverTox: Informações Clínicas e de Pesquisa sobre Lesão Hepática Induzida por Drogas [Internet]. Bethesda (MD): Instituto Nacional de Diabetes e Doenças Digestivas e Renais; 2012–. Pembrolizumabe. 23 jun 2022. PMID: 31643381.
19. Kwok G, Yau TC, Chiu JW, Tse E, Kwong YL. Pembrolizumabe (Keytruda). *Hum Vaccin Immunother*. Novembro de 2016; 12(11):2777-2789. DOI: 10.1080/21645515.2016.1199310.
20. Miquelotti LB, Sari MHM, Ferreira LM. Imunoterapia no Manejo do Câncer: Uma Revisão da Literatura sobre a Eficácia Clínica do Pembrolizumabe no

Tratamento do Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas. Adv Pharm Touro. Janeiro de 2023; 13(1):88-95. DOI: 10.34172/apb.2023.007.

21. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Gubens M, Horn L, Carcereny E, Ahn MJ, Felip E, Lee JS, Hellmann MD, Hamid O, Goldman JW, Soria JC, Dolled-Filhart M, Rutledge RZ, Zhang J, Lunceford JK, Rangwala R, Lubiniecki GM, Roach C, Emancipator K, Gandhi L; KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 21;372(21):2018-28. doi: 10.1056/NEJMoa1501824.
22. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leal TA, Riess JW, Jensen E, Zhao B, Pietanza MC, Brahmer JR. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score  $\geq$  50. *J Clin Oncol*. 2021 Jul 20;39(21):2339-2349. doi: 10.1200/JCO.21.00174.
23. de Castro G Jr, Kudaba I, Wu YL, Lopes G, Kowalski DM, Turna HZ, Caglevic C, Zhang L, Karaszewska B, Laktionov KK, Srimuninnimit V, Bondarenko I, Kubota K, Mukherjee R, Lin J, Souza F, Mok TSK, Cho BC. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non- Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score  $\geq$  1% in the KEYNOTE-042 Study. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 10;41(11):1986-1991. doi: 10.1200/JCO.21.02885.
24. Wu YL, Zhang L, Fan Y, Zhou J, Zhang L, Zhou Q, Li W, Hu C, Chen G, Zhang X, Zhou C, Dang T, Sadowski S, Kusch DA, Zhou Y, Li B, Mok T. Randomized clinical trial of pembrolizumab vs chemotherapy for previously untreated Chinese patients with PD-L1-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-042 China Study. *Int J Cancer*. 2021 May 1;148(9):2313-2320. doi: 10.1002/ijc.33399.
25. Welsh J, Menon H, Chen D, Verma V, Tang C, Altan M, Hess K, de Groot P, Nguyen QN, Varghese R, Comeaux NI, Simon G, Skoulidis F, Chang JY, Papdimitrakopoulou V, Lin SH, Heymach JV. Pembrolizumab with or without radiation therapy for metastatic non-small cell lung cancer: a randomized phase I/II trial. *J Immunother Cancer*. 2020 Oct;8(2):e001001. doi: 10.1136/jitc-2020-001001. PMID: 33051340; PMCID: PMC7555111.
26. Herbst RS, Garon EB, Kim DW, Cho BC, Perez-Gracia JL, Han JY, Arvis CD, Majem M, Forster MD, Monnet I, Novello S, Szalai Z, Gubens MA, Su WC, Ceresoli GL, Samkari A, Jensen EH, Lubiniecki GM, Baas P. Long-Term

- Outcomes and Retreatment Among Patients With Previously Treated, Programmed Death- Ligand 1–Positive, Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer in the KEYNOTE-010 Study. *J Clin Oncol*. 2020 May 10;38(14):1580-1590. doi: 10.1200/JCO.19.02446.
27. Satouchi M, Nosaki K, Takahashi T, Nakagawa K, Aoe K, Kurata T, Sekine A, Horiike A, Fukuhara T, Sugawara S, Umemura S, Saka H, Okamoto I, Yamamoto N, Sakai H, Kishi K, Katakami N, Horinouchi H, Hida T, Okamoto H, Atagi S, Ohira T, Rong Han S, Noguchi K, Ebiana V, Hotta K. First-line pembrolizumab vs chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-024 Japan subset. *Cancer Sci*. 2021 Dec;112(12):5000-5010. doi: 10.1111/cas.15144.
  28. Herbst RS, Garon EB, Kim DW, Cho BC, Gervais R, Perez-Gracia JL, Han JY, Majem M, Forster MD, Monnet I, Novello S, Gubens MA, Boyer M, Su WC, Samkari A, Jensen EH, Kobie J, Piperdi B, Baas P. Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021 Oct;16(10):1718-1732. doi: 10.1016/j.jtho.2021.05.001.
  29. Amrane K, Geier M, Corre R, Léna H, Léveiller G, Gadby F, Lamy R, Bizec JL, Goarant E, Robinet G, Gouva S, Quere G, Abgral R, Schick U, Bernier C, Chouaid C, Descourt R. First-line pembrolizumab for non-small cell lung cancer patients with PD-L1  $\geq 50\%$  in a multicenter real-life cohort: The PEMBREIZH study. *Cancer Med*. 2020 Apr;9(7):2309-2316. doi: 10.1002/cam4.2806.
  30. Cho BC, Lee JS, Wu YL, Cicin I, Dols MC, Ahn MJ, Cuppens K, Veillon R, Nadal E, Dias JM, Martin C, Reck M, Garon EB, Felip E, Paz-Ares L, Mornex F, Vokes EE, Adjei AA, Robinson C, Sato M, Vugmeyster Y, Machl A, Audhuy F, Chaudhary S, Barlesi F. Bintrafusp Alfa Versus Pembrolizumab in Patients With Treatment- Naive, Programmed Death-Ligand 1-High Advanced NSCLC: A Randomized, Open- Label, Phase 3 Trial. *J Thorac Oncol*. 2023 Dec;18(12):1731-1742. doi: 10.1016/j.jtho.2023.08.018.
  31. Marotti M. Quais são os objetivos clínicos que determinam a eficácia dos tratamentos em oncologia? *Rev. Assoc. Med. Bras*. 53 (6). 2007.
  32. Aykan NF, Özatlı T. Avaliação objetiva da taxa de resposta em oncologia: situação atual e expectativas futuras. *Mundo J Clin Oncol*. 24 fev 2020; 11(2):53-73. DOI: 10.5306/wjco.v11.i2.53. PMID: 32133275; PMCID: PMC7046919.
  33. Vachhani P, Chen H. Destaque sobre o pembrolizumabe no câncer de pulmão de

- células não pequenas: as evidências até o momento. *Onco mira Ther*. 23 de setembro de 2016;9:5855-5866. DOI: 10.2147/OTT. S97746. PMID: 27713639; PMCID: PMC5045223.
34. Mithoowani H, Febbraro M. Câncer de pulmão de células não pequenas em 2022: uma revisão para clínicos gerais em oncologia. *Curr Oncol*. 9 de março de 2022; 29(3):1828-1839. DOI: 10.3390/curroncol29030150. PMID: 35323350; PMCID: PMC8946954.
  35. Majem M, Cobo M, Isla D, Marquez-Medina D, Rodriguez-Abreu D, Casal-Rubio J, Bueno TM, Bernabé-Caro R, Parente DP, Ruiz-Gracia P, Arroyo MM, Paz-Ares L. PD-(L)1 Inibidores como Monoterapia para o Tratamento de Primeira Linha de Pacientes com Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas com Alta Expressão de PD-L1: Uma Meta-Análise em Rede. *J Clin Med* 2021 26 de março; 10(7):1365. DOI: 10.3390/jcm10071365. PMID: 33810441; PMCID: PMC8036854.
  36. Gutman SI, Piper M, Grant MD, Basch E, Olinisky DM, Aronson N. Sobrevivência livre de progressão: o que significa para o bem-estar psicológico ou qualidade de vida? [Internet]. Rockville (MD): Agência de Pesquisa e Qualidade em Saúde
  37. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csösz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigadores. Pembrolizumabe versus quimioterapia para câncer de pulmão de células não pequenas positivo para PD-L1. *N Engl J Med*. 2016 10 de novembro; 375(19):1823- 1833. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774.
  38. Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Sobrevida global: um padrão-ouro em busca de um substituto: o valor da sobrevida livre de progressão e do tempo de progressão como desfechos da eficácia da droga. *Câncer J*. 2009 Set-Out; 15(5):395-400. DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181be231d. PMID: 19826359.
  39. de Castro Jr, G. et al., Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score  $\geq 1\%$  in the KEYNOTE- 042 Study, *Journal of Clinical Oncology* 2023 41:11, 1986-1991.
  40. Lamberti G, Spurr LF, Li Y, Ricciuti B, Recondo G, Umeton R, Nishino M, Sholl LM, Meyerson ML, Cherniack AD, Awad MM. Clinicopathological and genomic correlates of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) expression in nonsquamous non-small cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 2020 Mar 11.
  41. Dang TO, Ogunniyi A, Barbee MS, Drilon A. Pembrolizumab para o tratamento

- de PD-L1 positivo avançado ou metastático câncer de pulmão de células não pequenas. *Especialista Rev Anticâncer Ther.* 2016; 16(1):13-20. DOI: 10.1586/14737140.2016.1123626. PMID: 26588948; PMCID: PMC4993158.
42. Guimarães BB, Gonçalves JO, Pinto MH, de Oliveira SA, Antunes AA, Pereira GJV. Immunotherapy in cancer treatment: fundamental concepts, therapeutic advances and analysis of advantages and disadvantages. *Ciência da Saúde, Medicina*, Volume 27, Edição 128. Nov 2023. DOI: 10.5281/zenodo.10109935.
43. Aarons DE. Explorando o balanceamento entre riscos e benefícios em pesquisa biomédica: algumas considerações. *Rev. Bioét.* 25 (2). May-Aug 2017.
44. Qin Q, Li B. Pembrolizumabe para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas: situação atual e direções futuras. *J Câncer Res Ther.* 2019; 15(4):743-750. DOI: 10.4103/jcrt. JCRT\_903\_18. PMID: 31436226.

## **Anexo A**

Os trabalhos devem ser redigidos em português, o uso da forma culta correta é de responsabilidade dos autores. Os nomes dos autores, bem como a filiação institucional de cada um, devem ser inseridos nos campos adequados a serem preenchidos durante a submissão. A Revista Ciência e Saúde on-line sugere que o número máximo de autores por artigo seja 6 (seis). Artigos com número superior a 6 (seis) serão considerados exceções e avaliados pelo Conselho Editorial que poderá solicitar a adequação. Pesquisas feitas com seres humanos e animais devem, obrigatoriamente, citar a aprovação da pesquisa pelo respectivo Comitê de Ética. O não atendimento de tal proposta pode implicar em recusa de sua publicação. Da mesma forma, o plágio implicará na recusa do trabalho.

Os autores dos artigos aceitos poderão solicitar a tradução do artigo para língua inglesa nos tradutores indicados pela revista e reenviar. Os custos com a tradução serão de responsabilidade dos autores.

O periódico disponibilizará aos leitores o conteúdo digital em ambos os idiomas, português e inglês.

### **APRESENTAÇÃO DO MATERIAL**

Sugere-se um número máximo de 20 páginas, incluindo referências, figuras, tabelas e quadros. Os textos devem ser digitados em Fonte Times New Roman, tamanho 12, espaçamento 1,5, justificado, exceto Resumo e Abstract que devem ser em tamanho 11 e ter espaçamento simples. Devem ser colocadas margens de 2 cm em cada lado.

As Figuras: gráficos, imagens, desenhos e esquemas deverão estar inseridas no texto, apresentar boa qualidade, estar em formato JPEG, com resolução de 300dpi com 15cm x 10cm. O número de figuras deve ser apenas o necessário à compreensão do trabalho. Não serão aceitas imagens digitais artificialmente 'aumentadas' em programas computacionais de edição de imagens. As figuras devem ser numeradas em algarismos arábicos segundo a ordem em que aparecem e suas legendas devem estar logo abaixo.

Tabelas e Quadros: deverão ser numerados consecutivamente com algarismos arábicos e encabeçados pelo título. As tabelas e os quadros devem estar inseridos no texto. Não serão admitidas as tabelas e quadros inseridos como Figuras.

Títulos de tabelas e quadro e legendas de figuras deverão ser escritos em tamanho 11 e com espaço simples entre linhas.

Citação no texto: deve-se seguir o sistema numérico de citações, em que as referências são numeradas na ordem em que aparecem no texto e citadas através dos seus números sobrescritos (depois de ponto e de vírgula; antes de ponto e vírgula e dois pontos). Citações de mais de uma referência devem obedecer ordem numérica crescente. Quando no final da frase, os números das referências devem aparecer depois da pontuação. Citações com numerações consecutivas devem ser separadas por hífen (Ex: 3-6); em caso contrário, deve-se utilizar vírgula (Ex: 3,4,9,14). Toda referência deverá ser citada no texto. Exemplos: Conforme definem Villardi et al.<sup>1</sup>, a perda óssea alveolar... O uso de implante de carga imediata tem sido discutido por vários autores.<sup>1,3,5-8</sup> Não

serão aceitas teses, dissertações e monografias como fonte bibliográfica.

Grafia de termos científicos, comerciais, unidades de medida e palavras estrangeiras: os termos científicos devem ser grafados por extenso, em vez de seus correspondentes simbólicos abreviados. Incluem-se nessa categoria os nomes de compostos e elementos químicos e binômios da nomenclatura microbiológica, zoológica e botânica. Os nomes genéricos de produtos devem ser preferidos às suas respectivas marcas comerciais, sempre seguidos, entre parênteses, do nome do fabricante, da cidade e do país em que foi fabricado, separados por vírgula. Para unidades de medida, deve-se utilizar o Sistema Internacional de Unidades. Palavras em outras línguas devem ser evitadas nos textos em português, utilizar preferentemente a sua tradução. Na impossibilidade, os termos estrangeiros devem ser grafados em itálico. Toda abreviatura ou sigla deve ser escrita por extenso na primeira vez em que aparecer no texto.

## ESTRUTURA DO ARTIGO

Independentemente do tipo de artigo, todos deverão ter uma Página de título contendo:

Título em português: caixa alta, centrado, negrito, conciso, com um máximo de 25 palavras;

Título em inglês (obrigatório): caixa alta, centrado. Versão do título em português;

Nomes dos autores, sem abreviação, bem como a titulação e a filiação institucional de cada um. O autor de correspondência deve ser identificado com um asterisco após o sobrenome e deve ser fornecido o e-mail para contato, logo abaixo das afiliações.

PESQUISAS ORIGINAIS devem ter no máximo 20 páginas com até 40 citações; organizar da seguinte forma:

Resumo: não estruturado, parágrafo único sem deslocamento, fonte tamanho 11, espaço 1, justificado, contendo entre 150 e 250 palavras. Deve conter a apresentação concisa de cada parte do trabalho, abordando objetivo(s), método, resultados e conclusões. Deve ser escrito sequencialmente, sem subdivisões. Não deve conter símbolos e contrações que não sejam de uso corrente nem fórmulas, equações, diagramas;

Palavras-chave: de 3 a 5 palavras-chave, iniciadas por letra maiúscula, separadas e finalizadas por ponto. Deverá ser consultada a lista de Descritores em Ciências da Saúde-DECS, que pode ser encontrada no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br/>

Abstract (obrigatório): fonte tamanho 11, espaço 1, justificado, deve ser a tradução literal do resumo;

Keywords: palavras-chave em inglês;

Introdução: deve apresentar o assunto a ser tratado, fornecer ao leitor os antecedentes que justificam o trabalho, incluir informações sobre a natureza e importância do problema, sua relação com outros estudos sobre o mesmo assunto, suas limitações. Essa seção deve representar a essência do pensamento do pesquisador em relação ao assunto estudado e apresentar o que existe de mais significativo na literatura científica. Os objetivos da pesquisa devem figurar como o último parágrafo desse item.

**Método:** destina-se a expor os meios dos quais o autor se valeu para a execução do trabalho. Pode ser redigido em corpo único ou dividido em subseções. Especificar tipo e origem de produtos e equipamentos utilizados. Citar as fontes que serviram como referência para o método escolhido.

Pesquisas feitas com seres humanos e animais devem, obrigatoriamente, citar a aprovação da pesquisa pelo respectivo Comitê de Ética.

**Resultados:** Nesta seção o autor irá expor o obtido em suas observações. Os resultados poderão estar expressos em quadros, tabelas, figuras (gráficos e imagens). Os dados expressos não devem ser repetidos em mais de um tipo de ilustração.

**Discussão:** O autor, ao tempo que justifica os meios que usou para a obtenção dos resultados, deve contrastar esses com os constantes da literatura pertinente; estabelecer relações entre causas e efeitos; apontar as generalizações e os princípios básicos, que tenham comprovações nas observações experimentais; esclarecer as exceções, modificações e contradições das hipóteses, teorias e princípios diretamente relacionados com o trabalho realizado; indicar as aplicações teóricas ou práticas dos resultados obtidos, bem como, suas limitações; elaborar, quando possível, uma teoria para explicar certas observações ou resultados obtidos; sugerir, quando for o caso, novas pesquisas, tendo em vista a experiência adquirida no desenvolvimento do trabalho e visando a sua complementação.

**Conclusões:** Devem ter por base os resultados e expressar com lógica e simplicidade o que foi demonstrado com a pesquisa, não se permitindo deduções. Devem responder à proposição.

**Agradecimentos (opcionais):** O autor deve agradecer às fontes de fomentos e àqueles que contribuíram efetivamente para a realização do trabalho. Agradecimento a suporte técnico deve ser feito em parágrafo separado.

**Referências (e não bibliografia):** Espaço simples entre linhas e duplo entre uma referência e a próxima. As referências devem ser numeradas na ordem em que aparecem no texto. A lista completa de referências, no final do artigo, deve estar de acordo com o estilo Vancouver (norma completa <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>; norma resumida [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)). Quando a obra tiver até seis autores, todos devem ser citados. Mais de seis autores, indicar os seis primeiros, seguido de et al. O endereço eletrônico de acesso ao artigo deverá constar da referência somente quando se tratar de publicação não impressa. O número do Digital Object Identifier (DOI) deve ser informado sempre para os artigos que o possuem. Alguns exemplos:

Artigo publicado em periódico:

Carvalho C, Fernandes WHC, MouttinhoTBF, Souza DM, Marcucci MC, D'Alpino PHP. Evidence-Based Studies and Perspectives of the Use of Brazilian Green and Red Propolis in Dentistry. Eur J Dent. 2019;13:453-63. DOI: 10.1055/s-0039-1700598

Instituição como autor:

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. Med J Aust. 1996;164:282-4.

Livro (como um todo)

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Capítulo de livro

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogeslstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

## RELATOS DE CASO CLÍNICO

Artigos predominantemente clínicos, de alta relevância e atualidade. Os relatos de caso devem apresentar a seguinte estrutura: página de título, resumo em português; palavras-chave; abstract; keywords; introdução; relato do caso; discussão; conclusão e referências. Não devem exceder 12 páginas, incluídos os quadros, as tabelas e as figuras, com até 20 citações. Na submissão, o TCLE deve ser adicionado como arquivo suplementar.

## ARTIGOS DE REVISÃO

Poderão ser aceitos para submissão, desde que abordem temas de interesse, atualizados. Somente serão aceitas revisões sistemáticas, integrativas ou metanálise. Devem ter até 20 páginas, incluindo tabelas, quadros, figuras e referências. As tabelas, quadros e figuras limitadas a 06 no conjunto, devem incluir apenas os dados imprescindíveis. As figuras não devem repetir dados já descritos em tabelas. As referências bibliográficas devem ser limitadas a 60. Deve-se evitar a inclusão de número excessivo de referências numa mesma citação.

Devem conter: página de título (em arquivo separado), resumos em português e em inglês (de 150 a 250 palavras), palavras-chave/keywords, introdução, método, resultados, discussão, conclusão, agradecimentos (caso necessário), referências.

## EDITORIAIS

Colaborações solicitadas a especialistas de áreas afins, indicados pelo Conselho Editorial, visando analisar um tema de atualidade. Devem conter: página de título, Palavras-chave, Keywords, Texto em português, Referências (quando necessário). Os trabalhos não devem exceder a 2 páginas.

Autorizo cópia total ou parcial desta obra,  
apenas para fins de estudo e pesquisa,  
sendo expressamente vedado qualquer  
tipo de reprodução para fins comerciais  
sem prévia autorização específica do  
autor. Autorizo também a divulgação do  
arquivo no formato PDF no banco de  
monografias da Biblioteca institucional.

Ana Julia Justo

Unifunvic – Pindamonhangaba, dezembro 2024.

