

Data de publicação: 25 de Outubro de 2019

## **Pembrolizumabe como opção no tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático) em adultos**

Antonio Silvinato, Wanderley Marques Bernardo, Idevaldo Floriano

### **INTRODUÇÃO**

O PD-1 (proteína de morte programada-1) é um checkpoint (receptor) imunológico que limita a atividade das células (linfócitos) T nos tecidos periféricos. A via PD-1 é um checkpoint de controle imunológico que pode ser acoplado pelas células tumorais para inibir a vigilância imunológica da célula T ativa.

O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal IgG4 altamente seletivo, humanizado, que se liga ao receptor da proteína de morte programada-1 e bloqueia a sua interação com os ligantes PD-L1 e PD-L2, que são expressos em células apresentadoras do antígeno e podem ser expressos por tumores, ou outras células no microambiente tumoral, auxiliando os mesmos na evasão de sua detecção e eliminação pelo sistema imune do hospedeiro.

O envolvimento do PD1 na superfície dos linfócitos pela PD-L1 nas células do melanoma fornece sinais inibitórios que regulam negativamente a função das células T.

O advento de anticorpos monoclonais que visam checkpoints CTLA-4 (ipilimumabe) ou PD-1 (nivolumabe e pembrolizumabe) aumentou as esperanças de melhores resultados no melanoma avançado. No entanto, a resistência continua sendo uma questão importante. Mutações genéticas e desregulação do sistema imune podem estar relacionadas em alguns pacientes e podem ter um impacto importante na eficácia das terapias.

### **OBJETIVO**

O objetivo desta avaliação é identificar o benefício da imunoterapia com pembrolizumabe no tratamento de pacientes com melanoma avançado (ressecável completamente ou irressecável), sem metástase a distância, em comparação com outra ou nenhuma terapia.

## MÉTODO

A dúvida clínica é: qual o impacto, nos desfechos mortalidade total (morte por qualquer causa) e eventos adversos, do pembrolizumabe no tratamento de pacientes com melanoma avançado, quando comparado a outro ou nenhum tratamento?

## OS ELEMENTOS DE ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS SÃO:

1. Paciente adulto com melanoma avançado (ressecável completamente ou irressecável) sem metástase a distância;
2. Tratamento com pembrolizumabe comparado com outra ou nenhuma terapia;
3. Desfechos – morte (qualquer causa); morte ou recorrência e eventos adversos;
4. Excluídos os desfechos – qualidade de vida, resposta objetiva, sobrevida livre de progressão – não serão avaliadas análises de subgrupos (PD-L1 no tecido tumoral) e ciclos a cada 2 semanas;
5. Ensaio clínico randomizado;
6. Sem limite de período ou idioma;
7. Texto completo disponível para acesso.

A busca por evidência será realizada na base de informação científica virtual Medline utilizando a estratégia de busca - (Melanomas OR Malignant melanoma OR Malignant Melanomas) AND Pembrolizumab AND Random\*; e na Central / Cochrane com a estratégia de busca - (Melanomas OR melanoma) AND Pembrolizumab. A busca nestas bases de dados foi realizada até o mês de junho de 2019, sendo realizada revisão sistemática segundo as recomendações do Prisma.

Dos estudos serão extraídos os seguintes dados: nome do autor e ano de publicação, população estudada, métodos de intervenção e de comparação, número absoluto dos eventos morte e eventos adversos e tempo de seguimento.

Os ensaios clínicos randomizados terão seu risco de vieses analisados segundo os seguintes critérios: randomização, alocação vendada, duplo cegamento, perdas, características prognósticas, presença do desfecho que importa, tempo para o desfecho, método de medida do desfecho, cálculo amostral, interrupção precoce e presença de outros vieses.

# Revisão SISTEMÁTICA

Os resultados serão expressos por meio da diferença do risco de morte ou eventos adversos entre a terapia com pembrolizumabe e outros, ou nenhum tratamento. O nível de confiança utilizado será de 95%.

Os resultados dos estudos incluídos serão meta-analisados por meio do software RevMan 5.3<sup>(1)</sup>, sendo a diferença de risco global a medida final utilizada para sustentar a síntese da evidência que responderá à dúvida clínica desta avaliação.

A qualidade da evidência será graduada em alta, moderada, baixa ou muito baixa pelo instrumento Grade<sup>(2)</sup>, levando-se em consideração o risco de vieses, a presença de inconsistência, imprecisão ou evidência indireta na meta-análise dos desfechos morte e eventos adversos, e da presença de vieses de publicação.

## RESULTADOS

Na busca da evidência foram recuperados 323 trabalhos, sendo selecionados pelo título e resumo 6 estudos de imunoterapia com pembrolizumabe, no tratamento de pacientes com melanoma avançado, em comparação com ipilimumabe, quimioterapia ou placebo. Os 6 estudos foram acessados, por atenderem aos critérios de elegibilidade para análise do texto completo. Os 6 estudos foram selecionados para suportar esta avaliação<sup>33-5</sup>, sendo que os motivos de exclusão e a relação dos excluídos estão disponíveis nas referências, figura 1 e tabela 5 em Anexos.

A população incluída é de 2.393 pacientes com melanoma avançado, submetidos a terapia com pembrolizumabe (N = 971) comparada a ipilimumabe (N = 278), quimioterapia (N = 179) ou placebo (N = 505) e seguidos para medir os desfechos morte e eventos adversos em 6 ou 12 meses (tabela 1).

**TABELA 1. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLuíDOS**

TABELA DESCRITIVA DAS CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS					
Estudo	População	Intervenção	Comparação	Desfecho	Tempo (média em meses)
<b>SCHARTER 2017 KEYNOTE-006</b>	834 pacientes >18 anos (mediana 62 anos) com: melanoma confirmado histologicamente; irressecável; estadiamento III ou IV; sem terapia prévia com ipilimumabe (tratamento prévio com 1 ou 2 outras terapias foi permitido); BRAF do tipo selvagem ou BRAF mutante; ECOG 0 a 1; pelo menos uma lesão mensurável de acordo com RECIST versão 1.1. Critérios de exclusão: terapias prévias com inibidores de CTLA, PD-1 ou PD-L1, melanoma ocular, metástase cerebral e doença autoimune grave necessitando corticoterapia.	Pembrolizumabe 10mg/kg 2/2 semanas ou 3/3sem. (Q3W).	Ipilimumabe 3mg/kg 3/3 semanas, 4 ciclos.	SG SLP Eventos adversos	22.9
<b>HAMID, 2017 KEYNOTE-002 Fase II</b>	540 pacientes (idade mediana de 62 anos) com melanoma progressivo irressecável em estágio III-IV após ipilimumabe ou terapia com inibidor BRAF ou MEK (ou ambos), se BRAFV600 mutante positivo; ECOG status de 0 ou 1; pelo menos uma lesão mensurável. Foram excluídos pacientes com metástases cerebrais ativas ou meningite carcinomatosa, doença autoimune ativa, infecção ativa que requer terapia sistêmica; infecção por HIV, vírus ativo da hepatite B ou pelo vírus da hepatite C, história de eventos adversos relacionados ao ipilimumabe grau 4 ou grau 3 ou tratamento anterior com qualquer outra terapia anti-PD-1 ou anti-PD-L1.	Pembrolizumabe 2 mg/kg, IV Q3W ou 10 mg/kg Q3W.	Quimioterapia a escolha pelo investigador (paclitaxel mais carboplatina, paclitaxel, carboplatina, dacarbazina ou temozolomida oral).	SG Eventos adversos	28
<b>EGGER MONT 2018 KEYNOTE-054</b>	1.019 pacientes >18 anos (mediana 54 anos) com melanoma cutâneo metastático para linfonodo regional, estágio IIIA, IIIB ou IIIC, com ressecção completa e sem metástase a distância. Linfadenectomia regional completa foi realizada ≤ 13 semanas antes do início do tratamento Critérios de exclusão: ECOG >1(0-5); doenças autoimunes; infecções não controladas; uso de corticoides e terapia prévia para melanoma. 84% tiveram expressão positiva para PD-L1 (> 1% de expressão).	Pembrolizumabe 200mg IV a cada 3 semanas (Q3W), até 18 doses, ou até recorrência da doença ou ocorrência de efeito tóxico inaceitável.	Placebo.	SG SLP Eventos adversos Qualidade de vida	15.1

Q3W = cada 3 semanas; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group (pontuação mínima 0 e máxima 5).

Em relação ao risco de vieses dos 3 estudos incluídos<sup>(3-5)</sup>, 2 deles não eram duplo cegos<sup>(3,4)</sup> e todos tiveram perdas > 20%, podendo o risco global dos estudos ser considerado moderado (tabela 2).

**TABELA 2 – DESCRIÇÃO DOS VIESES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS**

Estudo e ano	Random	Alocação	Duplo Cego	Perda	Características prognósticas	Desfecho	Análise por AIT	Cálculo amostral
Schachter 2017	Verde	Verde	Vermelho	Vermelho	Verde	Verde	Verde	Verde
HAMID 2017	Verde	Verde	Vermelho	Vermelho	Verde	Verde	Verde	Verde
EGGER MONT 2018	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Verde	Verde

AIT = Análise por Intenção de Tratamento

Baixo risco de viés	Presença de viés	Pouco claro risco de viés
---------------------	------------------	---------------------------

Todos os estudos avaliaram o desfecho morte por qualquer causa e um deles o desfecho composto morte ou recorrência (metástase local, regional ou a distância)<sup>(5)</sup> (Tabela 3).

**TABELA 3. RESULTADOS DOS ESTUDOS PARA O DESFECHO MORTE.**

Estudo	Pembro - pacientes/eventos	Ipilimumabe - pacientes/eventos	QT (paclitaxel mais carboplatina, paclitaxel, carboplatina, dacarbazina ou temozolomida oral)	Placebo
<b>SCHACHTER, 2017<sup>(3)</sup> KEYNOTE-006</b>	Em 12 meses 277/93 evento morte 10mg/Kg; Q3W	278/133		
<b>HAMID, 2017<sup>(4)</sup> KEYNOTE-002</b>	Em 12 meses 180/85 evento morte 2mg/kg; Q3W		179/99	
<b>EGGERMONT, 2017<sup>(5)</sup> KEYNOTE 054</b>	Em 6 meses 514/101 evento morte ou recorrência 200mg Q3W			505/142

Q3W = a cada 3 semanas

## 1. PEMBROLIZUMABE VS IPILIMUMABE (SEGUIMENTO 1 ANO)

Um estudo permite avaliar o desfecho morte em até 12 meses, comparando o pembrolizumabe (10mg/Kg, Q3W) com o ipilimumabe, e mostra uma redução de 14% (IC95% 22 a 6%) favorecendo o uso do pembrolizumabe ( $p= 0,0005$ ), sendo necessário tratar (NNT) 7 pacientes (IC95% 4 a 16) para evitar uma morte neste período (figura 2).

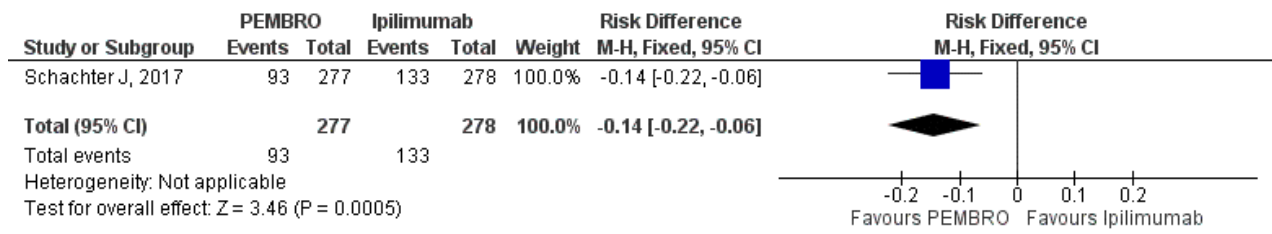


Figura 2 - Forest plot of comparison: 1. Pembrolizumabe versus Ipilimumabe no tratamento do melanoma avançado, outcome: morte até 12 meses.

## 2. PEMBROLIZUMABE VS QUIMIOTERAPIA (SEGUIMENTO 1 ANO)

Apenas um estudo comparou o pembrolizumabe (2mg/Kg, Q3W) versus quimioterapia, a escolha pelo investigador (paclitaxel mais carboplatina, paclitaxel, carboplatina, dacarbazina ou temozolomida oral), e permite avaliar o desfecho morte até 12 meses.

Não houve diferença entre as duas terapias em relação ao risco de morte até 12 meses [Redução do Risco Absoluto (RRA) = -0,08 (-0,18 a 0,02); p = 0,012; resultado não significativo], (figura 3).

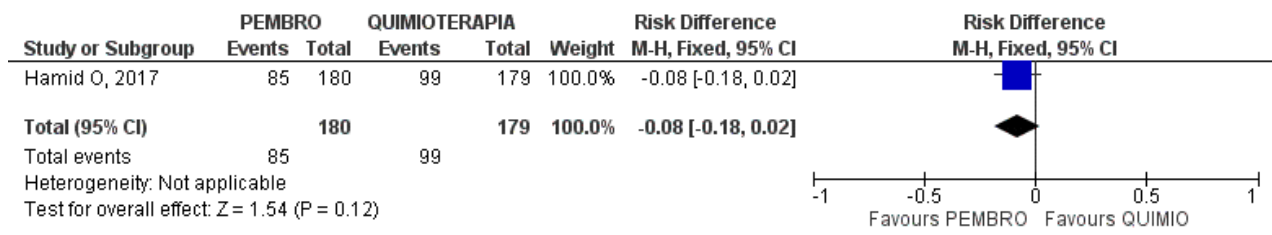


Figura 3 - Forest plot of comparison: 2. Pembrolizumabe versus Quimioterapia no tratamento do melanoma avançado, outcome: morte até 12 meses.

### 3. PEMBROLIZUMABE VS PLACEBO (SEGUIMENTO 6 MESES)

Um estudo permite calcular o risco de morte ou recorrência até 6 meses na comparação pembrolizumabe (200mg, Q3W) versus placebo. Houve uma redução do risco de morte ou recorrência de 8% (IC95% 14 a 3%) favorável ao pembrolizumabe ( $p = 0,001$ ), sendo necessário tratar (NNT) 12 pacientes (IC95% 7 a 30) para evitar uma morte ou recorrência em até 6 meses, figura 4.

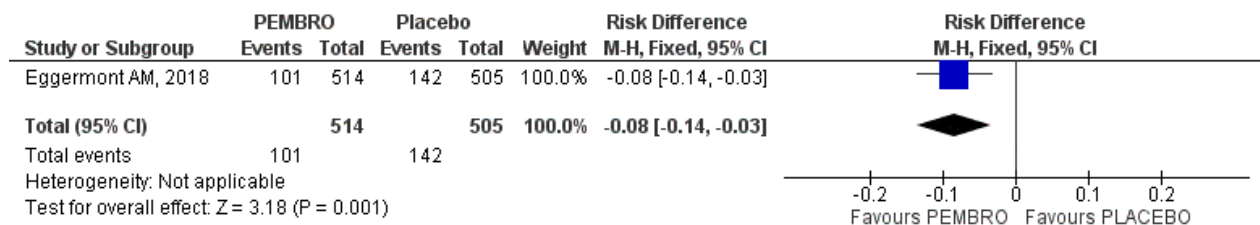


Figura 4 - Forest plot of comparison: 3. Pembrolizumabe versus Placebo no tratamento do melanoma avançado, outcome: morte ou recorrência até 6 meses.

### EVENTOS ADVERSOS

As três comparações do pembrolizumabe<sup>(3-5)</sup> avaliaram eventos adversos grau  $\geq 3$ , qualquer causa, na população tratada, tabela 4. O pembrolizumabe não apresentou diferença quanto ao número de eventos adversos grau  $\geq 3$  na comparação com o ipilimumabe (RRA = 2.9, IC95% -0.03 a 0.09; NNT = NS), porém reduziu o risco em 12.8% (IC95% 45% a 21%) na comparação com a quimioterapia (NNT = 8, IC95% 5 a 22). Na comparação com placebo o pembrolizumabe aumentou o risco de eventos adversos grau  $\geq 3$  em 13% (IC95% 18 a 7.8%).



**TABELA 4. EVENTOS ADVERSOS GRAU ≥ III - QUALQUER CAUSA - NA POPULAÇÃO TRATADA**

<b>Estudo</b>	<b>Pembro - pacientes/ eventos</b>	<b>Ipilimu- mabe - pacien- tes/even- tos</b>	<b>QT (paclitaxel mais carboplatina, pacli- taxel, carboplatina, dacarbazina ou temozolomida oral)</b>	<b>Placebo</b>	<b>RRA% ou ARA % (IC95%)</b>	<b>NNT ou NNH (IC 95%)</b>
<b>Schachter 2017 Keynote-006</b>	277/46  10mg/Kg; Q3W	256/50			RRA = 2.9 (-0.036 a 0.094)	NNT = NS
<b>Hamid, 2017 Keynote-002</b>	178/24  2mg/kg; Q3W		171/45		RRA = 12.8 (0.045 a 0.211)	NNT = 8 (5 a 22)
<b>Eggermont, 2018 Keynote-054</b>	509/161  200mg Q3W			502/93	ARA = -13.1 (-0.184 a -0.078)	NNH = 8 (3 a 13)

RRA = Redução do Risco Absoluto; ARA = Aumento do Risco Absoluto; NNT = Número Necessário para Tratar; NNH = Número Necessário para Produzir um Dano; IC = Intervalo de Confiança

## SÍNTESE DOS RESULTADOS PARA O DESFECHO MORTE

Outcome or Subgroup	Studies	Participants	Statistical Method	Effect Estimate
<b>1. Morte até 12 meses Pembro vs Ipilimumab</b>	1 <sup>3</sup>	555	Risk Difference (M-H, Fixed, 95% CI)	-0.14 [-0.22, -0.06]
<b>2. Morte até 12 meses Pembro vs Químio</b>	1 <sup>4</sup>	359	Risk Difference (M-H, Fixed, 95% CI)	-0.08 [-0.18, 0.02]
<b>3. Morte ou recorrência até 6 meses Pembro vs Placebo</b>	1 <sup>5</sup>	1019	Risk Difference (M-H, Fixed, 95% CI)	-0.08 [-0.14, -0.03]

## QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PARA O DESFECHO MORTE

### 1. PEMBROLIZUMABE VERSUS IPILIMUMABE

Avaliação de certeza							N ° de pacientes		Efeito		Certeza	Im- por- tância
N° dos estudos	Deline- amento do estudo	Risco de viés	In- con- sis- tência	Evi- dên- cia indi- reta	Im- pre- cisão	Ou- tras consi- dera- ções	Pembro- lizuma- be	Ipilimu- mabe	Rela- tivo (95% CI)	Abso- luto (IC95%)		
Morte até 12 meses												
1	ECR	Gra- ve <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Não grave	Ne- nhum	93 / 277 (33.6%)	133/278 (47.8%)	RR 0.70 (0.57 para 0.86)	14 menos por 100 (de 21 menos para 7 menos)	⊕⊕⊕○	im- por- tante

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; CI: Confidence Interval; RR: Risk Ratio.

**Explanations:** a. Perda maior que 20%

## 2. PEMBROLIZUMABE VERSUS QUIMIOTERAPIA

Avaliação de certeza							N ° de pacientes		Efeito		Certeza	Im- por- tância
N° dos estudos	Deline- amento do estudo	Risco de viés	In- con- sis- tência	Evi- dên- cia indi- reta	Im- pre- cisão	Ou- tras consi- dera- ções	Pembro- lizuma- be	Quimio	Rela- tivo (95% CI)	Abso- luto (IC95%)		
Morte até 12 meses												
1	ECR	Gra- ve <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Gra- ve <sup>b</sup>	Ne- nhum	85/180 (47.2%)	99/179 (55.3%)	RR <b>0.87</b> (0.70 para 1.05)	<b>7 menos por 100</b> (de 17 menos para 3 mais)	⊕⊕○○ Baixa	Im- por- tante

ECR: ensaio Clínico Randomizado; CI: Confidence Interval; RR: Risk Ratio

**Explanations:** **a.** Perda maior que 20% **b.** Resultado não significativo. Pequeno tamanho amostral.

## 3. PEMBROLIZUMABE VERSUS PLACEBO

Avaliação de certeza							N ° de pacientes		Efeito		Certeza	Im- por- tância
N° dos estudos	Deline- amento do estudo	Risco de viés	In- con- sis- tência	Evi- dên- cia indi- reta	Im- pre- cisão	Ou- tras consi- dera- ções	Pembro- lizuma- be	Placebo	Rela- tivo (95% CI)	Abso- luto (IC95%)		
Morte até 12 meses												
1	ECR	Gra- ve <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Não grave	Ne- nhum	101/514 (19.6%)	142/505 (28.1%)	RR <b>0.70</b> (0.56 para <b>0.87</b> )	<b>8 menos por 100</b> (de 12 menos para 4 menos)	⊕⊕⊕○ Mode- rada	Im- por- tante

ECR: Ensaio Clínico randomizado; CI: Confidence Interval; RR: Risk Ratio

**Explanations:** **a.** Perda maior que 20%.

## SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

- Em pacientes com melanoma irressecável; estadiamento III ou IV; sem terapia prévia com ipilimumabe; não portador de melanoma ocular ou metástase cerebral; BRAF tipo selvagem ou BRAF mutante, o pembrolizumabe (primeira ou segunda linha) comparado com o ipilimumabe: reduz o risco de morte em 14% (NNT = 7, IC95% 4 a 16), até 12 meses. A qualidade da evidência que suporta esse resultado é moderada.
- Em pacientes com melanoma progressivo irressecável, em estágio III-IV, após ipilimumabe ou terapia com inibidor BRAF ou MEK (ou ambos), se BRAF<sup>V600</sup> mutante positivo, o pembrolizumabe comparado com quimioterapia: não mostrou diferença estatística no risco de morte até 12 meses. A qualidade da evidência que suporta esse resultado é baixa. Entretanto, o pembrolizumabe reduz o risco de eventos adversos grau  $\geq$  III - Qualidade da evidência baixa.
- Em pacientes com melanoma cutâneo metastático para linfonodo regional; estágio IIIA, IIIB ou IIIC; com ressecção completa e linfadenectomia regional; sem metástase a distância e terapia prévia, o pembrolizumabe comparado com placebo: reduz o risco de morte ou recorrência em 8% (NNT = 12, IC95% 7 a 30), em até 6 meses. A qualidade da evidência que suporta esse resultado é moderada.

## DISCUSSÃO

A evidência atualmente disponível sobre a eficácia e a segurança do pembrolizumabe para o tratamento de primeira ou segunda linha no melanoma avançado é baseada em 3 ensaios clínicos randomizados<sup>(3-5)</sup>.

Os resultados de eficácia apresentados pelos estudos mostram que o pembrolizumabe diminuiu o risco de morte, no melanoma irressecável comparado com o ipilimumabe<sup>(3)</sup>, assim como, na terapia adjuvante do melanoma estágio III com envolvimento linfonodal que tiveram ressecção completa,

# Revisão SISTEMÁTICA

em comparação com o placebo<sup>(5)</sup>, porém, o tamanho do benefício a longo prazo não é claro. Para o melanoma progressivo irresssecável, em estágio III-IV, após ipilimumabe ou terapia com inibidor BRAF ou MEK (ou ambos), se BRAF<sup>V600</sup> mutante positivo, o pembrolizumabe comparado com quimioterapia não mostrou redução no risco de morte estatisticamente significativa, porém, esse resultado deve ser visto com cautela em decorrência do alto risco de viés encontrado, indicando uma qualidade de evidência baixa<sup>(4)</sup>.

Nesta revisão optou-se por usar, quando possível, o braço do estudo que empregava a dose de pembrolizumabe 2mg/Kg, Q3W, quando havia braço com 10mg nas mesmas condições<sup>(4)</sup>.

Considerando os três estudos, as taxas de pacientes com tumor PD-L1 positivo variaram de 83,3% a 54% e PD-L1 negativo de 26,7% a 11,5%.

Não foram considerados os resultados de análise de subgrupos PD-L1 dos estudos nesta revisão, devido ao risco de resultados falso-positivos, evitando o seguinte questionamento: será que efetivamente há importante diferença no efeito do tratamento ou trata-se de mera ocorrência ao acaso (em se considerando a ausência de prévia determinação da amostragem e consequente poder estatístico para tal diferença)?

## REFERÊNCIAS

1. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
2. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from [gradepr.org](http://gradepr.org).
3. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 2017 21;390:1853-1862. PMID: 28822576.
4. Hamid O, Puzanov I, Dummer R, Schachter J, Daud A, Schadendorf D, et al. Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. *Eur J Cancer* 2017;86:37-45. PMID: 28961465.
5. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018 10;378:1789-1801. PMID: 29658430.

# Revisão SISTEMÁTICA

## **ARTIGOS EXCLUÍDOS (MOTIVOS EM TABELA 9 – ANEXOS)**

Carlino MS, Long GV, Schadendorf D, Robert C, Ribas A, Richtig E, et al. Outcomes by line of therapy and programmed death ligand 1 expression in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab or ipilimumab in KEYNOTE-006: A randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 2018;101:236-243. PMID: 30096704.

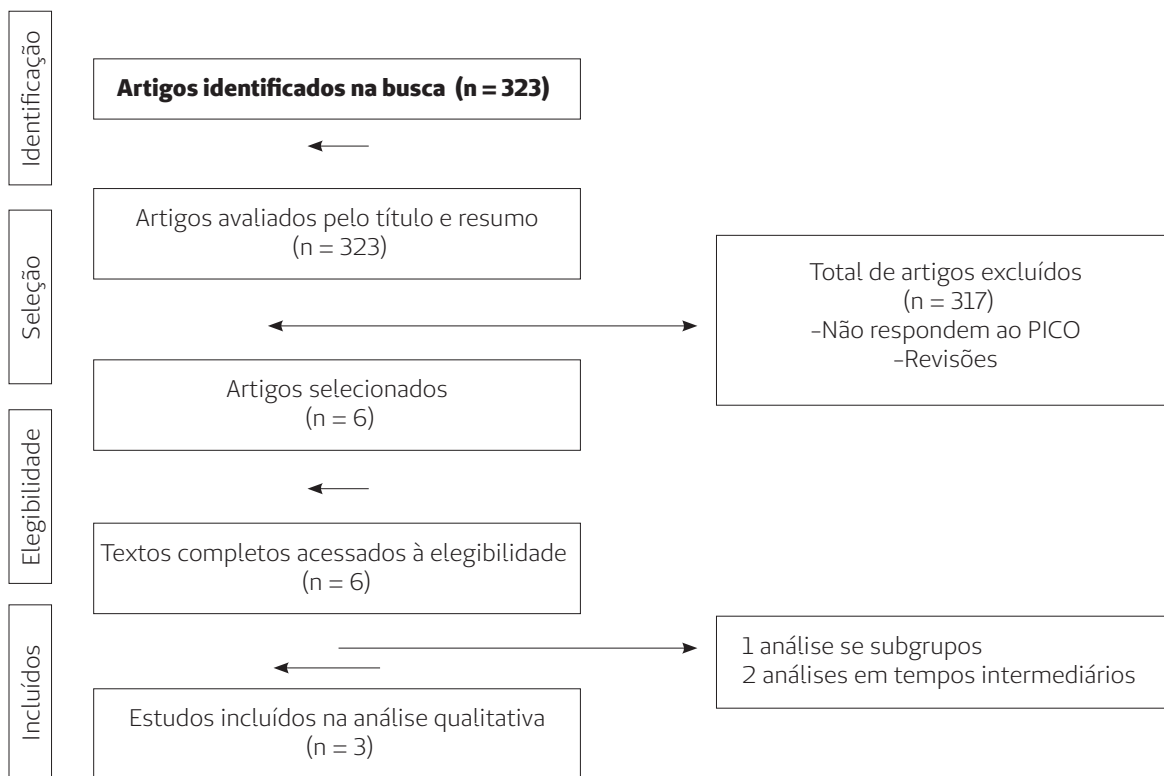
Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:908-18. PMID: 26115796.

Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015 25;372:2521-32. PMID: 25891173.

## ANEXOS

### DIAGRAMA DE FLUXO (Figura 1)

A seleção dos trabalhos recuperados nas bases virtuais de informação científica está detalhada no fluxograma abaixo:



Estudo	Motivo da exclusão
Carlino MS, 2018	Análise de subgrupos
Ribas A, 2015	Análise em tempo intermediário
Robert C, 2015	Análise em tempo intermediário

Tabela 5. Artigos excluídos e motivo da exclusão