

Imunoterapia

O novo paradigma no
tratamento do cancro



SISTEMA
IMUNITÁRIO



ASPETOS
DIFERENCIADORES



IMUNOTERAPIA



DESAFIOS DA
IMUNOTERAPIA



VIAS DE
ADMINISTRAÇÃO E
EVENTOS ADVERSOS



GLOSSÁRIO



SISTEMA IMUNITÁRIO

O sistema imunitário é um conjunto de órgãos, tecidos e células (FIGURA 1) que trabalham em conjunto para defender o organismo de infeções.¹

» Barreiras físicas – pele e mucosas

São o primeiro local de contacto com microorganismos patogénicos (ex.: vírus e bactérias), impedindo ou dificultando a sua entrada no organismo.²

» Medula óssea

Local onde são produzidas as células sanguíneas, incluindo os linfócitos B e células precursoras dos linfócitos T.^{1,3}

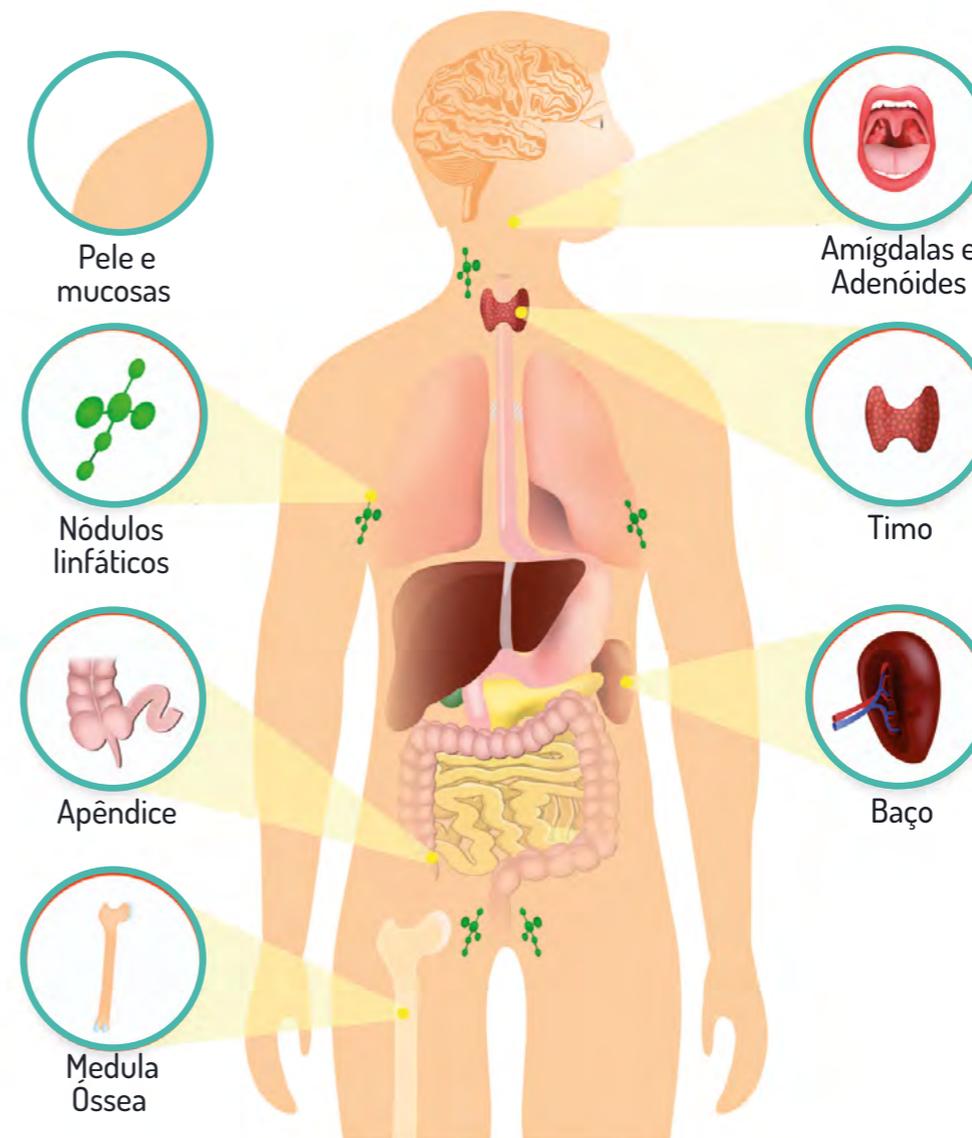
» Timo, baço, nódulos linfáticos e apêndice

Órgãos onde decorre a maturação, activação e comunicação entre as células do sistema imunitário.¹

» Amígdalas e adenóides

Locais de reconhecimento de organismos estranhos por parte das células do sistema imunitário.¹

Órgãos do Sistema Imunitário



Adaptado de Understanding Immunotherapy – Cancer Council NSW (2017): https://www.cancercouncil.com.au/wp-content/uploads/2017/06/UC-Pub-Immunotherapy-CAN6479-lo-res_June-2017.pdf (consultado a 02-11-2018)

FIGURA 1

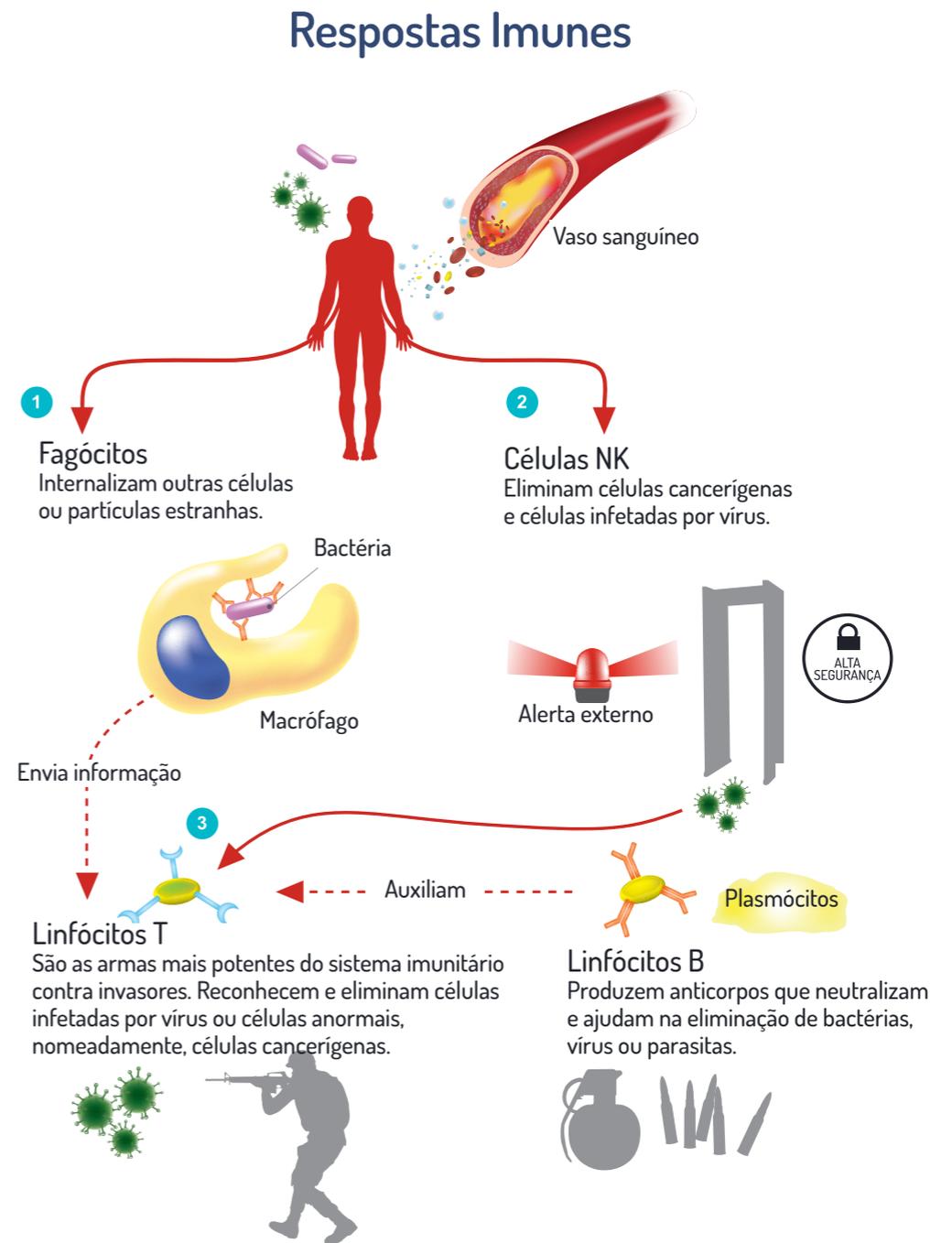
SISTEMA IMUNITÁRIO

Qual o papel do sistema imunitário?

Quando um microorganismo patogénico é detectado pelas células do sistema imunitário, **desencadeiam-se respostas imunes no sentido de eliminá-lo (FIGURA 2).**¹ Estas podem subdividir-se em dois tipos:

» Respostas de imunidade inata

São as **primeiras respostas** que ocorrem nas horas que se seguem à exposição a um novo microorganismo patogénico.⁴ São levadas a cabo pelos **fagócitos, células NK** e pelo **sistema complemento.**^{4,5}



Adaptado de Studio BBK (<https://www.shutterstock.com/pt/g/studiobkk>, consultado a 14-11-2018).

FIGURA 2



SISTEMA IMUNITÁRIO

Qual o papel do sistema imunitário?

» Resposta de imunidade adaptativa

São respostas que **decorrem passados um ou mais dias após** a primeira exposição ao microorganismo patogénico.⁵ São **mediadas pelos linfócitos B e T**, que são capazes de activar **mecanismos moleculares mais sofisticados e eficazes** relativamente às respostas de imunidade inata:

» **Linfócitos B**: células **produtoras de anticorpos** destinados sobretudo ao combate a bactérias e vírus.¹

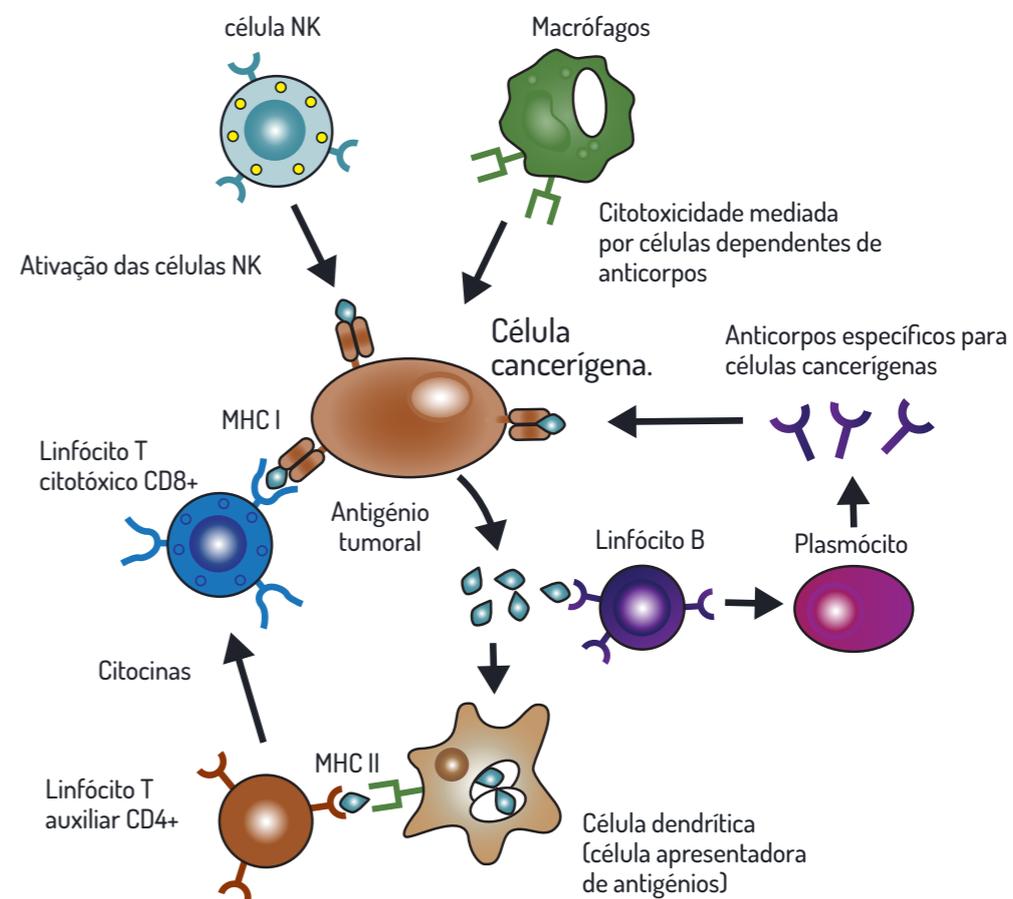
» **Linfócitos T**: destinadas à **regulação e controlo do sistema imunitário**.¹ Uma vez activadas por células apresentadoras de antigénios, diferenciam-se em células T efectoras, que podem, entre outras funções, **destruir células anormais (i.e. células cancerígenas)**.¹



SISTEMA IMUNITÁRIO

Qual a relação entre o cancro e o sistema imunitário?

O sistema imunitário tem a capacidade de detectar e eliminar células cancerígenas através da cooperação entre células NK, células apresentadoras de antígenos e linfócitos com funções complementares (FIGURA 3).⁸ Normalmente, este processo é eficaz na prevenção da formação de tumores. Contudo, há células cancerígenas que conseguem desenvolver mecanismos de evasão que impossibilitam ou dificultam o seu reconhecimento pelo sistema imunitário.^{1,8} Para além disso, as células cancerígenas podem ainda encontrar formas de suprimir a ação dos linfócitos T citotóxicos (CD8+) e auxiliares (CD4+) que, em situações normais, conseguem erradicá-las.⁹ Nestes casos, as células cancerígenas têm as condições ideais à sua multiplicação, o que culmina com o aparecimento e progressão do cancro.⁸



Adaptado de CD Creative Diagnostics:
<https://www.creative-diagnostics.com/Tumor-Immunity.htm> (consultado a 02-11-2018)

FIGURA 3

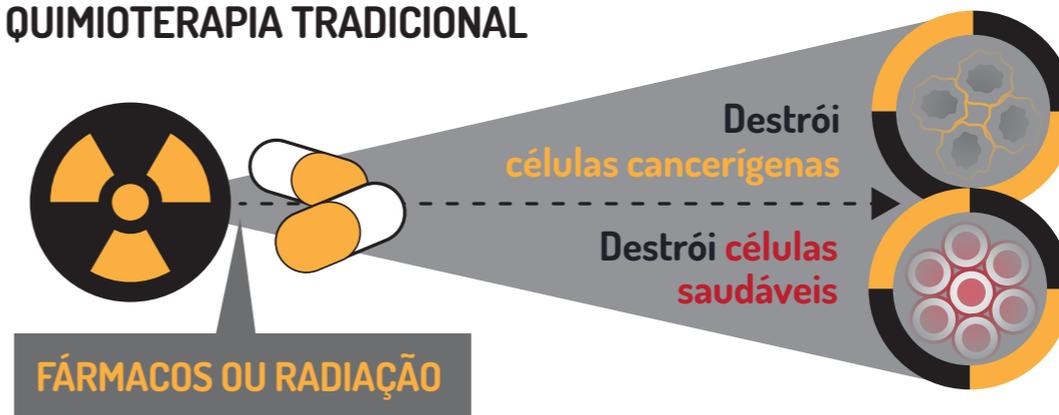


IMUNOTERAPIA

O que é a Imunoterapia?

A imunoterapia é um tratamento concebido para estimular o sistema imunitário do próprio organismo a combater o cancro.¹ Contrariamente à quimioterapia tradicional, que destrói células saudáveis e cancerígenas de forma indiscriminada, a imunoterapia é mais **seletiva** e **direcionada** para a eliminação do tumor (FIGURA 4).¹⁰

QUIMIOTERAPIA TRADICIONAL



IMUNOTERAPIAS DIRECCIONADAS PARA O CANCRO



Adaptado de Cancer Orizons.com (<https://www.cancerhorizons.com/innovations/medication/immunotherapy-and-cancer/>) (consultado a 02-11-2018)

FIGURA 4

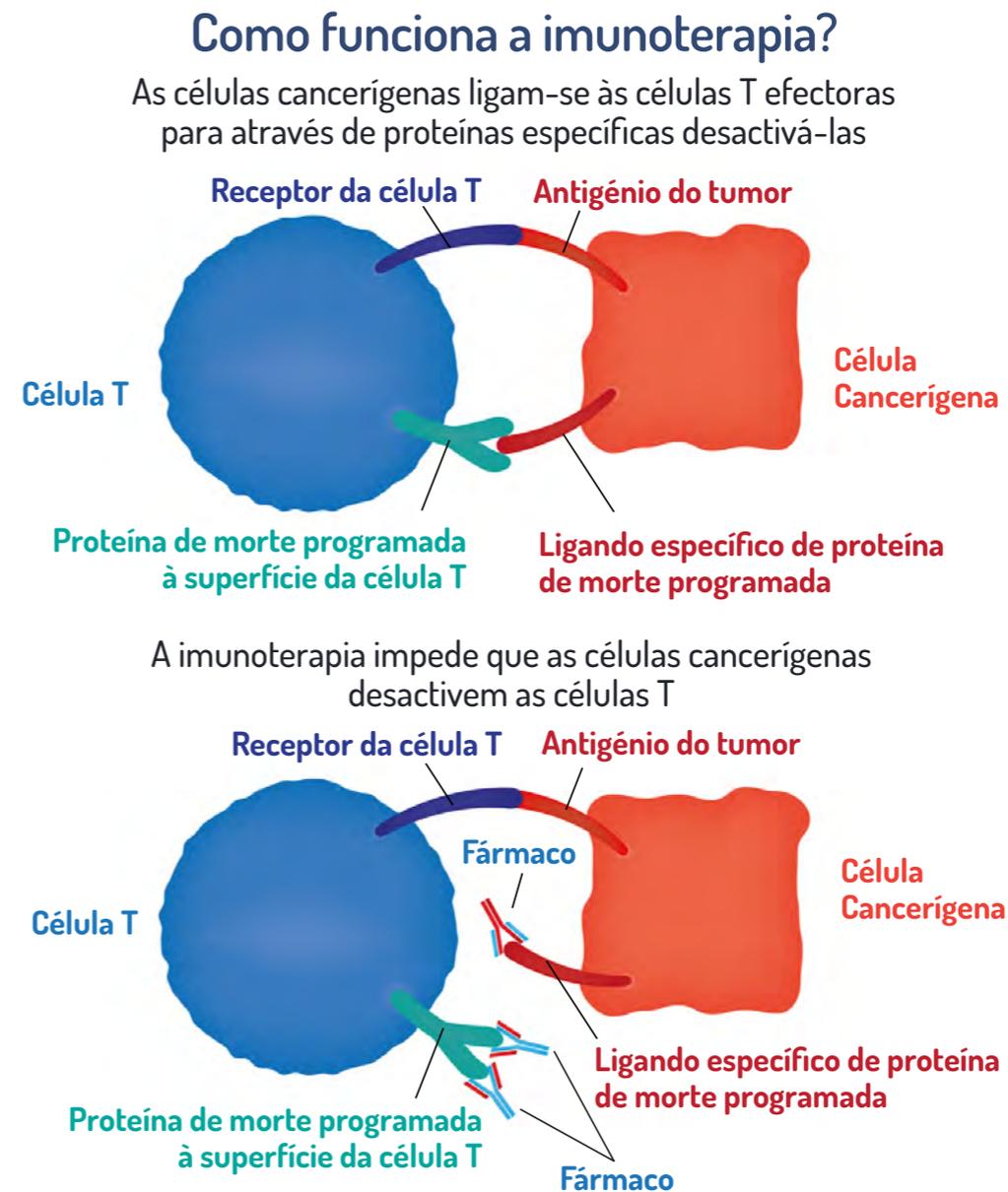


IMUNOTERAPIA

Como funciona?

A imunoterapia pode funcionar de duas formas distintas:¹

- » **Estimulando o sistema imunitário** no sentido de aumentar a sua eficácia no combate ao cancro.^{11,12}
- » **Promovendo o bloqueio das barreiras** que impedem o sistema imunitário de destruir as células cancerígenas (FIGURA 5).¹



Adaptado de Adaptado de Columbia University Medical Center e <https://www.shutterstock.com/pt/g/joshya> (consultado a 14-11-2018)

FIGURA 5



IMUNOTERAPIA

Quais os tipos de imunoterapia existentes?

Existem vários tipos de imunoterapia disponíveis em estádios diferentes de investigação e utilização (FIGURA 6):

- » **Anticorpos monoclonais¹³**
Concebidos para reconhecer e destruir células cancerígenas.
- » **Transferência adotiva de células T¹⁴**
Aumenta a capacidade do sistema imunitário para reconhecer e destruir o tumor.
- » **Vacinas para o cancro¹⁵**
Podem ser administradas para prevenir (ex: cancro do colo do útero) ou tratar o cancro (ex: cancro da próstata).



Adaptado de Understanding Melanoma. A guide for people with cancer, their families and friends. Edition January 2017. Cancer Council Australia.

FIGURA 6



IMUNOTERAPIA

Quais os tipos de imunoterapia existentes?

» Inibidores de “Checkpoint”¹

Destinados a bloquear proteínas “checkpoint”, facilitando a destruição das células cancerígenas pelo sistema imunitário.

» Citocinas Imunoestimuladoras¹¹

Estimulam a ação do sistema imunitário.

» Indutores imunogénicos de morte das células cancerígenas¹⁶

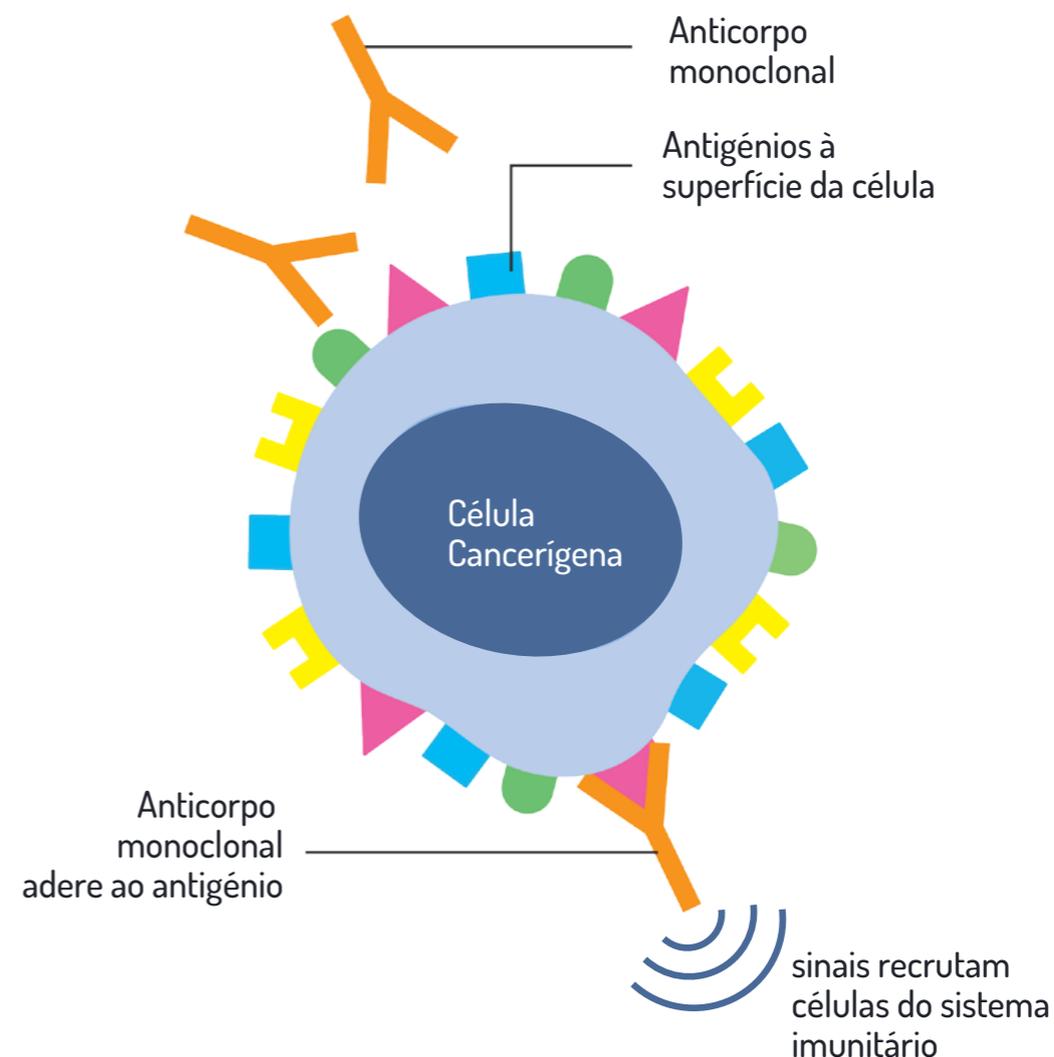
Aumentam a capacidade das células cancerígenas de despoletar uma resposta imunitária.



IMUNOTERAPIA

Quais os tipos de imunoterapia existentes?

Grande parte das imunoterapias disponíveis actualmente consiste na utilização de **anticorpos monoclonais**. Cada anticorpo monoclonal é concebido para o **reconhecimento** e **neutralização** de um **antigénio específico** que surge **exclusivamente** à superfície de células cancerígenas, levando à sua destruição por parte do sistema imunitário (FIGURA 7).¹⁷ Uma vez ligado à célula cancerígena, **o anticorpo atrai células do sistema imunitário para o microambiente do tumor**, facilitando, assim, a sua eliminação.^{11,18}



Adaptado de https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Diagram_showing_a_monoclonal_antibody_attached_to_a_cancer_cell_CRUK_070.svg (consultado a 14-11-2018)

FIGURA 7



IMUNOTERAPIA

Quais os tipos de imunoterapia existentes?

O conhecimento científico na área da onco-imunologia tem progredido exponencialmente nas últimas décadas. **Só desde 2013 foram aprovados mais de 10 anticorpos monoclonais pela EMA** (*European Medicines Agency*) que estão hoje disponíveis para o tratamento de vários tipos de cancro, incluindo cancro do pulmão, melanoma maligno metastático e mieloma múltiplo, entre outros (FIGURA 8).¹⁹⁻²⁶ Vários tratamentos encontram-se actualmente em fase de ensaio clínico.¹³

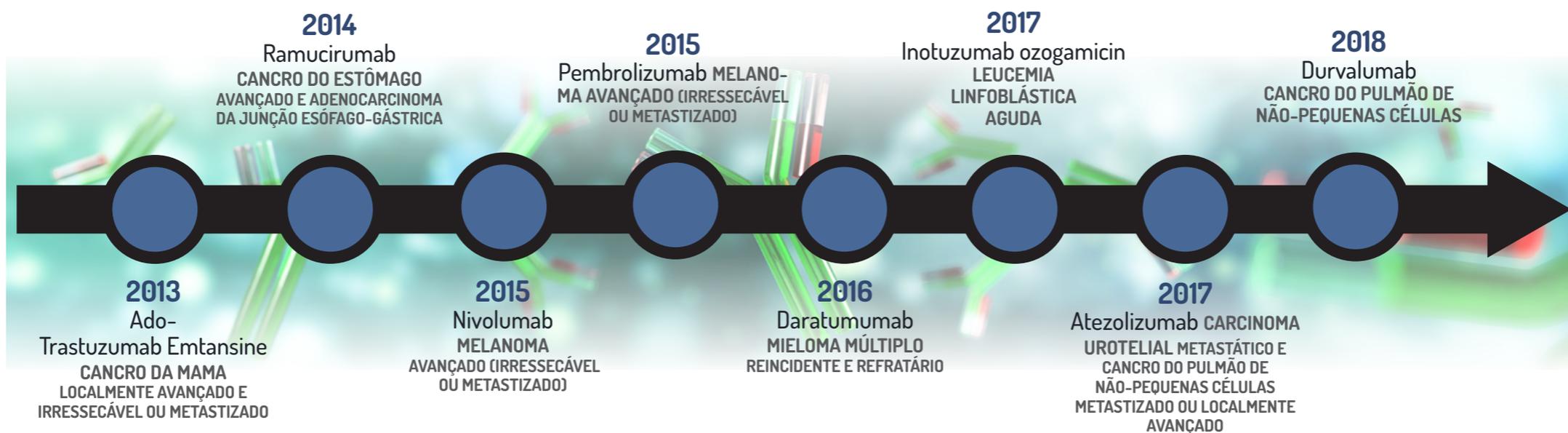


FIGURA 8



VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E REAÇÕES ADVERSAS

Como é administrada?

Geralmente a imunoterapia é administrada por **via intravenosa** (ex: anticorpos monoclonais e inibidores de “checkpoint”)²⁷, **intramuscular ou intradérmica** (ex: vacinas).²⁸

Quais as reações adversas?

As reacções adversas causados pela imunoterapia **variam de doente para doente** e consoante o **tipo de imunoterapia** administrada, chegando a haver doentes que não apresentam quaisquer queixas. As reacções adversas reportadas mais frequentemente são a **fadiga, erupções cutâneas e diarreia**, com intensidade e duração variáveis. Uma vez que o sistema imunitário é responsável pela defesa de todo o organismo, a **imunoterapia pode causar inflamação em vários órgãos (FIGURA 9).**¹

Reações adversas frequentes

Olhos secos e irritados

Podem dever-se a inflamação nos olhos ou inflamação das glândulas lacrimais.

Diarreia, sangue nas fezes, dor e inchaço abdominal

Podem ser sinais de inflamação intestinal (colite).

Dores nas articulações

Podem ser um sinal de inflamação nas articulações (atralgia).

Erupções cutâneas pelo corpo

Podem ser sinais de dermatite, que causa comichão, vermelhidão e inchaço.

Reações adversas raras

Dores de cabeça e visão alterada

Podem ser sinais de inflamação da glândula pituitária (hipofisite).

Problemas relacionados com a tiróide

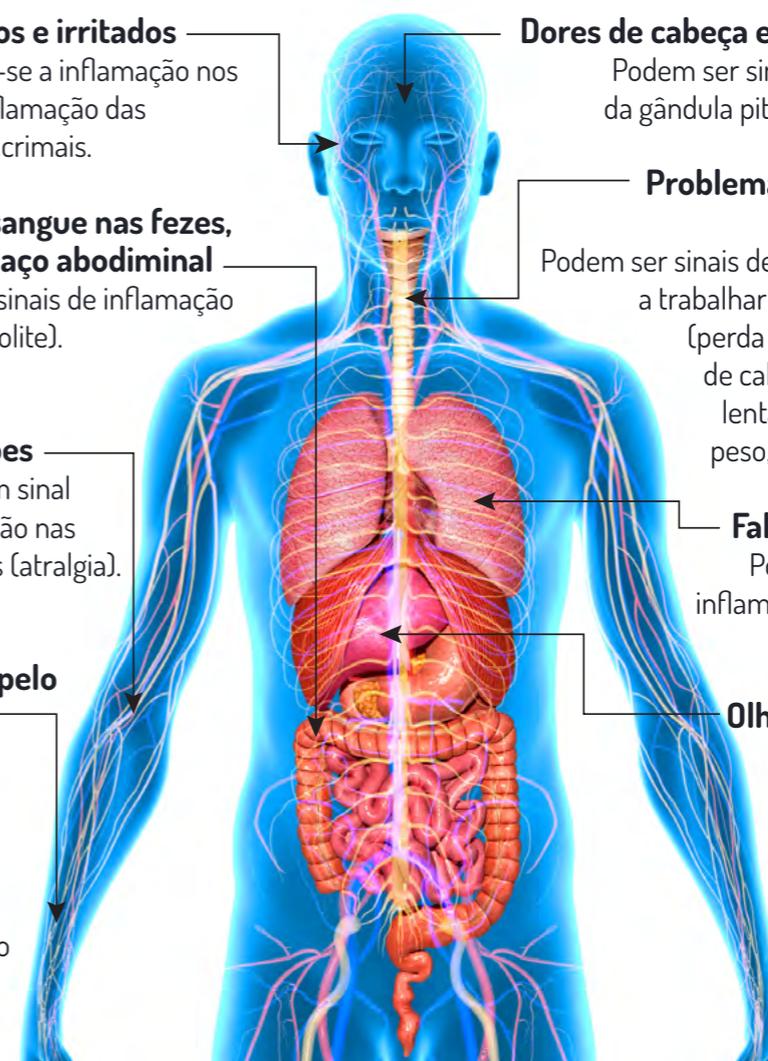
Podem ser sinais de que a tiróide está a trabalhar demasiado rápido (perda de peso, sensação de calor) ou demasiado lentamente (ganho de peso, sensação de frio).

Falta de ar e tosse

Podem ser sinais de inflamação nos pulmões (pneumonite).

Olhos amarelados, dor abdominal severa e urina escura

Podem ser sinais de inflamação no fígado (hepatite).



Adaptado de ASCO Answers Fact Sheet: Understanding Immunotherapy: https://www.cancer.net/sites/cancer.net/files/asco_answers_immunotherapy.pdf (consultado a 05-11-2018)

FIGURA 9



VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E REAÇÕES ADVERSAS

Qual a importância de monitorizar as reações adversas?

Tratando-se de uma abordagem terapêutica relativamente recente, é importante **manter-se vigilante** e **monitorizar as possíveis reações adversas**, dado serem diferentes dos efeitos secundários da quimioterapia, já amplamente conhecidos.¹

- » Antes do tratamento, **informe-se junto do seu médico** para que possa estar atento aos efeitos adversos mais frequentemente causados pela imunoterapia que lhe será administrada.
- » Durante o tratamento, **registre** todos os efeitos adversos no seu **diário de tratamento** e **comunique-os** ao seu médico.

As reações adversas podem ser controladas se notificadas precocemente. Se não forem tratadas, podem tornar-se graves e levar a que a imunoterapia tenha que ser interrompida. Importa ainda referir que pode haver tratamentos com inibidores de “*checkpoint*” em combinação e que, nestes casos, o risco de reações adversas é superior.^{1,29}



ASPETOS DIFERENCIADORES

A imunoterapia é uma segunda opção de tratamento?

Pela sua **eficácia** e **seletividade**, a imunoterapia tem uma **relação risco-benefício** mais favorável do que a quimioterapia convencional, pelo que é atualmente utilizada como primeira-linha de tratamento, por exemplo, no cancro do pulmão.^{30,31}

Contudo, a imunoterapia não tem indicação em todos os tipos de cancro nem todos os doentes são elegíveis para tratamento com imunoterapia. **A avaliação do médico ditará a melhor opção terapêutica para cada doente.¹**

Porque é que a imunoterapia é diferente de outros tipos de tratamento para o cancro?

A imunoterapia é, em muitos casos, mais eficaz e leva a menos efeitos adversos do que outros tratamentos. Para além do benefício comprovado pela eficácia, os doentes tratados apresentam menos reações adversas tipicamente apresentadas pelos doentes em quimioterapia, havendo outro tipo de reações adversas, típicas nesta classe de medicamentos, que podem aparecer.³¹



DESAFIOS DA IMUNOTERAPIA

Quem pode beneficiar da imunoterapia?

A imunoterapia não é adequada para todas as pessoas nem para todos os tipos de cancro. A maioria dos estudos mostra que doentes com poucos ou nenhuns sintomas de cancro têm maior probabilidade de beneficiar do tratamento por imunoterapia. A sua **eficácia depende de vários fatores**, incluindo:¹

- » O tipo de cancro
- » O estado de saúde geral do doente
- » O tipo e estadio do tumor
- » O historial de tratamento do doente

Como posso ter acesso à imunoterapia?

O passo mais importante para ter acesso à imunoterapia é **falar com o seu médico**. Ele irá avaliar o seu perfil no sentido de perceber se a imunoterapia é o tratamento adequado para o seu caso.¹

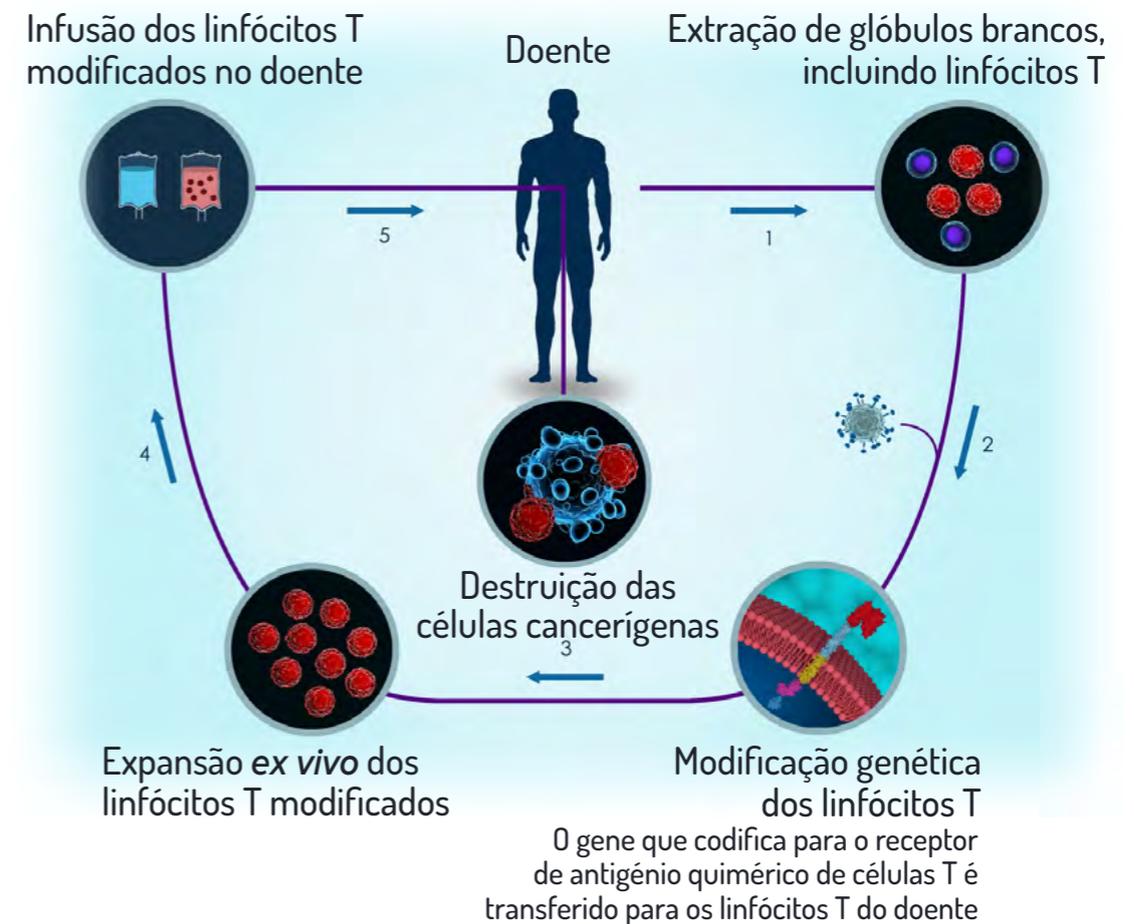


DESAFIOS DA IMUNOTERAPIA

O que há de novo na investigação da imunoterapia contra o cancro?

Um dos avanços mais recentes e promissores na luta contra o cancro é a **imunoterapia do receptor de antígeno quimérico de células T (CART-cell therapy)**. Considerada o **avanço do ano 2018 pela Sociedade Americana de Oncologia Clínica³²** esta estratégia envolve a modificação genética dos linfócitos T do próprio doente para aumentar a sua capacidade de reconhecer e destruir as células cancerígenas (FIGURA 10). Em ensaios clínicos, esta terapia induziu a **recuperação total de 92% dos doentes** com leucemia linfocítica aguda em fase terminal.³³

Imunoterapia do receptor de antígeno quimérico de células T



Adaptado de ASCO Answers Fact Sheet: Understanding Immunotherapy: https://www.cancer.net/sites/cancer.net/files/asco_answers_immunotherapy.pdf (consultado a 05-11-2018)

FIGURA 10



GLOSSÁRIO

Anticorpo monoclonal: anticorpos gerados em laboratórios que se destinam ao reconhecimento de uma proteína específica (antigénio).¹⁸

Antigénio: substância capaz de despoletar uma resposta imune.³⁴

Célula apresentadora de antigénio: célula do sistema imunitário capaz de estimular uma resposta imune através da apresentação de antigénios à sua superfície, que são reconhecidos por outras células do sistema imunitário.³⁵

Célula cancerígena: célula que se divide perpetuamente, levando à formação de um ou vários tumores (cancro).³⁶

Célula dendrítica: um tipo de célula apresentadora de antigénio.³⁷

Célula NK: célula fagocítica do sistema imunitário capaz de eliminar células cancerígenas ou células infectadas por vírus.³⁸

“Checkpoint” imuno-inibidores: fármacos destinados a bloquear proteínas “checkpoint”, facilitando a destruição das células cancerígenas pelo sistema imunitário.¹

Citocina: substância envolvida na emissão de sinais entre as células do sistema imunitário durante uma resposta imune.³⁹



GLOSSÁRIO

Fagócito: célula do sistema imunitário com a capacidade de internalizar micro-organismos estranhos, eliminando-os (ex.: macrófagos).⁴⁰

Imunoterapia: terapia que envolve a estimulação do sistema imunitário no combate a uma doença.¹

Macrófago: um tipo particular de fagócito.³⁸

MHC I: complexo major de histocompatibilidade I – proteína expressa à superfície de todas as células com a função de apresentar antígenos aos linfócitos T citotóxicos (CD 8+).⁴¹

MHC II: complexo major de histocompatibilidade II – proteína expressa à superfície das células apresentadoras de antígenos com a função de activar os linfócitos T auxiliares (CD 4+).⁴¹

Plasmócito: célula B produtora de anticorpos.⁴²

Quimioterapia: tratamento que envolve a administração de fármacos que provocam a morte celular ou que impedem a divisão celular.⁴³

Terapia do receptor de antígeno quimérico de células T: estratégia terapêutica que envolve a modificação genética *ex vivo* de linfócitos T do doente, que são subsequentemente administrados para a eliminação de células cancerígenas.³³



REFERÊNCIAS

1. ASCO Answers Fact Sheet: Understanding Immunotherapy: https://www.cancer.net/sites/cancer.net/files/asco_answers_immunotherapy.pdf (consultado a 02-11-2018)
2. Modlin RL, Miller LS, Bangert C, Stingl G. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8e. Chapter 10. Innate and Adaptive Immunity in the Skin: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=41138705&bookid=392> (acedido a 02-11-18).
3. Generation of lymphocytes in bone marrow and thymus. Immunobiology: the immune system in health and disease. 5th edition. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27123/> (consultado a 02-11-2018)
4. Innate Immunity. Molecular Biology of the Cell. 4th edition. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26846/> (consultado a 02-11-2018)
5. Abbas A, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 8th Edition. Elsevier, 2014 (Figura 1-1)
6. The adaptive immune system. Molecular Biology of the Cell. 4th edition. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21070/> (consultado a 02-11-2018)
7. Helper T Cells and Lymphocyte Activation. Molecular Biology of the Cell. 4th edition. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26827/> (consultado a 02-11-2018)
8. Murphy JF. Trends in Cancer Immunotherapy. Clin Med Insights Oncol. 2010;4:67-80.
9. Wraith DC. The future of immunotherapy: A 20-Year Perspective. Front Immunol. 2017; 8: 1668.
10. D'Errico G, Machado HL, Sainz B Jr. A current perspective on cancer immune therapy: step-by-step approach to constructing the magic bullet. Clin Transl Med. 2017; 6: 3.
11. Lee S, Margolin K. Cytokines in Cancer Immunotherapy. Cancers (Basel). 2011; 3(4): 3856-3893.
12. Pisconti S, Della Vittoria Scarpati G, Facchini G, Cavaliere C, D'Aniello C, Friscinni A, Melissano A, Bellini E, Perri F The evolving landscape of immunotherapy against cancer. WCRJ 2018; 5 (1): e1042

REFERÊNCIAS

13. Zhang H, Chen J. Current status and future directions of cancer immunotherapy. J Cancer. 2018;9(10):1773-1781.
14. Perica K, Varela JC, Oelke M, Schneck J. Adoptive T Cell Immunotherapy for Cancer. Rambam Maimonides Med J. 2015; 6(1): e0004.
15. Guo C, Manjili MH, Subjeck JR, Sarkar D, Fisher PB, Wang X-Y. Therapeutic Cancer Vaccines: Past, Present and Future. Adv Cancer Res. 2013; 119: 421-475. doi: [10.1016/B978-0-12-407190-2.00007-1]
16. Li X. The inducers of immunogenic cell death for tumor immunotherapy. Tumori. 2018 Jan-Feb;104(1):1-8.
17. LymphomaAction.org.uk (<https://lymphoma-action.org.uk/about-lymphoma-treatment-lymphoma/antibody-therapy-including-rituximab>, consultado a 02-11-18)
18. American Cancer Society (<https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/monoclonal-antibodies.html>) (consultado a 02-11-18)
19. EMA - Autorização inicial para Kadcyła: EMA/CHMP/572965/2013 (https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-kadcyla_en.pdf; consultado a 26-11-2018).
20. EMA - Autorização inicial para Cyramza: EMA/CHMP/552028/2014 (https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-cyramza_en.pdf; consultado a 26-11-18).
21. EMA - Autorização inicial para Opdivo: EMA/CHMP/76686/2015 (https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-opdivo_en.pdf; consultado a 26-11-2018).
22. EMA - Autorização inicial para Imfinzi: EMA/CHMP/458931/2018 (https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-imfinzi_en.pdf; consultado a 26-11-2018)

REFERÊNCIAS

23. EMA – Autorização inicial para Darzalex: EMA/CHMP/174469/2016 (https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-opinion-darzalex_en.pdf; consultado a 26-11-2018)
24. EMA – Autorização inicial para Besponsa: EMA/CHMP/245560/2017 (https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-besponsa_en.pdf; consultado a 26-11-2018)
25. EMA – Autorização inicial para Keytruda: https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-keytruda_en.pdf (consultado a 23-01-2019).
26. EMA – Autorização inicial para Tecentriq: EMA/CHMP/372183/2017 (https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-tecentriq_en.pdf; consultado a 26-11-2018).
27. American Cancer Society: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/monoclonal-antibodies.html> (consultado a 05-11-2018).
28. Yang B, Jeang J, Yang A, Wu TC, Hung CF. DNA vaccine for cancer immunotherapy. Hum Vaccin Immunother. 2014 Nov; 10(11): 3153–3164.
29. ESMO–Patient–Guide Series: Immunotherapy Side Effects (<https://www.esmo.org/content/download/124130/2352601/file/ESMO–Patient–Guide–on–Immunotherapy–Side–Effects.pdf>; consultado a 23-01-2019).
30. Solomon B. Navigating Through New, First-Line Treatment Options for Lung Cancer. J Oncol Pract. 2018 Sep;14(9):539–540.
31. Schulze AB, Schmidt LH. PD-1 targeted Immunotherapy as first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer patients. J Thorac Dis. 2017 Apr; 9(4): E384–E386.
32. ASCO: <https://www.cancer.net/blog/2018-01/car-t-cell-immunotherapy-2018-advance-year> (consultado em 05-11-2018).

REFERÊNCIAS

33. Miliotou AN, Papadopoulou LC. CAR T-cell Therapy: A New Era in Cancer Immunotherapy. *Curr Pharm Biotechnol*. 2018;19(1):5-18.
34. National cancer institute: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/antigen> (consultado a 05-11-18)
35. National cancer institute: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/antigen-presenting-cell-vaccine> (consultado a 05-11-18)
36. National cancer institute: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer> (consultado a 05-11-18)
37. National cancer institute: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/search?contains=false&q=dendritic+cell> (consultado a 05-11-18)
38. National cancer institute: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/nk-cell> (consultado a 05-11-18)
39. National cancer institute: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/search?contains=false&q=cytokine> (consultado a 05-11-18)
40. National cancer institute: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/phagocyte> (consultado a 05-11-18)
41. Wieczorek M, Abualrous ET, Sticht J, Álvaro-Benito M, Stolzenberg S, Noé F, Freund C. Major Histocompatibility Complex (MHC) Class I and MHC Class II Proteins: Conformational Plasticity in Antigen Presentation. *Front Immunol*. 2017; 8: 292.
42. National cancer institute: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/search?contains=false&q=plasma+cell> (consultado a 05-11-2018)
43. National cancer institute: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/chemotherapy> (consultado a 05-11-2018)



EP HEALTH MARKETING SL

Material científico elaborado
pela equipa médica
da EP Health Marketing, SL.

PRODUÇÃO EDITORIAL:
© EP Health Marketing, SL
DESENHO EDITORIAL:
Pedro Carapêto
COPYRIGHT 2018
10407_MSD_POR_v4

www.msd.pt | Tlf: 214 465 700. Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo 2770-192 Paço de Arcos
| NIPC: 500 191 360 Copyright © 2018 | Merck Sharp & Dohme Corp., uma subsidiária Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, EUA. Todos os direitos reservados.
A MSD não aconselha a utilização de medicamentos fora das recomendações expressas nos respetivos RCM aprovados. ONCO-1279052-0000 01/2019