

Melanoma

BOLETIM INFORMATIVO DO GBM – ANO IX – NÚMERO 34 – JULHO, AGOSTO E SETEMBRO DE 2006

Editorial

Foi novamente questionada a aplicação de vacinas para o melanoma, tendo como parâmetro as informações divulgadas pela mídia e atribuída ao GBM uma posição diferente da já expressa na 30ª edição deste Boletim. Acreditamos, assim, ser oportuno reafirmar o posicionamento do GBM, conforme já colocado anteriormente: "A Diretoria do GBM manifesta que não concorda com os resultados, da forma como são apresentados, sobre as vacinas que podem curar ou evitar o melanoma, e entende que tais resultados não encontram respaldo na literatura. Outrossim, o GBM não indica e/ou recomenda o uso de tais vacinas como tratamento para melanoma. O GBM apóia as pesquisas e o desenvolvimento de novos tratamentos para o melanoma em protocolos de estudo e sem ônus para o paciente. Até o momento todas estas vacinas ainda são experimentais, sem eficácia comprovada, e devem ser vistas como projetos de pesquisa e não como forma de tratamento".

Enfatizando o interesse do GBM por pesquisas cientificamente embasadas, destacamos nesta edição do Boletim um estudo conduzido pelos Dr. Sergio González e Dr. Paulo Uribe, do Chile, demonstrando que o BRAF desempenha um papel importante na gênese das lesões melanocíticas. A Dra. Helena O. da Costa, em artigo sobre 'Regressão espontânea em melanoma' mostra que a elucidação do processo de regressão espontânea pode oferecer a possibilidade de melhores métodos no tratamento e prevenção do câncer. Já a Dra. Sílvia Vanessa Lourenço e o Dr. Marcello M. Simonsen Nico reuniram informações sobre 'Melanoma na cavidade oral', tipo que compreende cerca de 1% de todos os melanomas e apresenta um caráter biológico mais agressivo. Este local apesar de ser raramente acometido, é frequentemente motivo de consulta por suspeita de melanoma desta localização.

João Duprat

PESQUISA



BRAF e melanoma cutâneo

Sergio González e Pablo Uribe

Departamento de Anatomia Patológica - Faculdade de Medicina
Pontifícia Universidade Católica do Chile

Os fatores causais conhecidos do melanoma maligno cutâneo são: a radiação ultravioleta, raça branca e ruiva, presença de nevos displásicos múltiplos.

A hipótese atual sugere que existe uma seqüência na transformação dos melanócitos desde nevo comum via nevo atípico ou displásico até melanoma *in situ* e melanoma invasor. Assim considera-se o nevo displásico (Nevo de Clark) uma lesão precursora do melanoma e um fator de risco para o melanoma.

BRAF, um proto-oncogene localizado no cromossomo 7 (7q34), codifica uma proteína que é membro da família das proteínas-quinases serina/treonina. Estas proteínas são reguladoras via ras-raf-mek-erk e se ativam por mitógenos, fatores de crescimento e citocinas. Sua função é regular o crescimento, a sobrevivência e a diferenciação celular.

Informações da literatura e de nossos estudos mostram que a mutação de BRAF se encontra em nevos comuns, nevos displásicos e melanoma.

Observou-se Map-k ativada em 23% dos nevos comuns, 54% dos nevos atípicos/displásicos e 93% dos melanomas com mutação de BRAF. Na maioria dos nevos se observa uma dissociação entre a presença de mutação de BRAF e a ativação de erk1/2. Cremos que sejam necessários eventos adicionais para que se ative map-k na presença de mutação de BRAF, i.e. sobre-expressão de BRAF, inibição de map-k fosfatases ou supressão de inibidores de raf quinase.

Existiriam subtipos geneticamente identificáveis de melanoma cutâneo já que os melanomas cutâneos de sítios sem dano solar crônico mostram elevada frequência de mutação de braf e n-ras; melanomas sem estas mutações mostram aumento do número de cópias de cdk-4 e ccnd1. Estes resultados indicam diferentes vias na patogênese do melanoma e cdk-4 e ccnd1 são oncogenes indepen-

dententes da presença da mutação de BRAF e n-ras.

Estes estudos mostram que existe mais de uma via genética patogênica no melanoma, para a qual se sugere que poderia haver potencialmente diferentes respostas a agentes terapêuticos e pode-se explicar em parte as respostas diferentes dos casos individuais às modalidades terapêuticas atuais.

Com relação ao diagnóstico, não se detectou mutação de BRAF em nevos de Spitz, o que pode ser útil no diagnóstico diferencial de casos limítrofes com melanoma, um dos problemas encontrados com maior frequência. Todavia, observações recentes mostram que nem os melanomas com rasgos spitzóides apresentam mutações de BRAF e de n-ras, o que limita significativamente esta aplicação.

Em conclusão, o BRAF desempenha um papel importante na gênese das lesões melanocíticas, o que cria campo terapêutico. Desta feita tem se testado inibidores de raf, i.e. bay 43-9006, atualmente na fase I/II com boa eficácia e potente inibição, embora não específica.

Infelizmente as aplicações diagnósticas da identificação de mutação de BRAF apresentam valor muito limitado atualmente.

Referências Seleccionadas

1. Curtin JA et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005; 353: 2135-2147
2. Gill M, Celebi JT. B-RAF and melanocytic neoplasia. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 108-114
3. Uribe P, Wistuba II, Gonzalez S. BRAF mutation. A frequent event in benign, atypical, and malignant melanocytic lesions of the skin. *Am J Dermatopathol* 2003; 25: 365-370
4. Uribe P, Andrade L, Gonzalez S. Lack of association between BRAF mutation and MAP ERK activation in melanocytic nevi. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 161-166
5. Van Dijk MCRF, Bensen MR, Ruiters DJ. Analysis of mutations in B-RAF, N-RAS, and H-RAS genes in the differential diagnosis of Spitz nevus and spitzoid melanoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1145-1151

VEJA NESTA EDIÇÃO:

■ Regressão espontânea ■ Melanoma na cavidade oral ■ Cirurgia oncológica guiada por imagem



Regressão espontânea em melanoma

Helena Olegário da Costa

Regressão espontânea é definida como o desaparecimento parcial ou completo de um tumor maligno, na ausência de tratamento normalmente considerado capaz de produzir regressão.⁶

A incidência é maior em homens (65%), com idade média de 42 anos (24-72), mais frequentemente no tronco.¹ A forma parcial não é infreqüente (10 a 35%)^{2,3} enquanto a completa ocorre esporadicamente (2,4 a 8,7%)². Os critérios para o diagnóstico do melanoma primário completamente regressivo foram estabelecidos por Smith e Stehlin⁴:

1. Lesão atípica pigmentada ou despigmentada no sítio primário.
2. Biópsia de lesão de pele mostrando algumas das características histológicas típicas de regressão (ausência de células de melanoma na junção dermo-epidérmica, melanófagos na derme, infiltrado inflamatório na derme superficial composto principalmente por linfócitos, proliferação vascular e fibrose dérmica).
3. Melanoma metastático comprovado histologicamente, normalmente nos linfonodos regionais.
4. Ausência de lesões sugestivas de melanoma primário em qualquer outro local.

A incidência do melanoma metastático com lesão primária cutânea desconhecida tem sido estimada entre 3 a 15%. A regressão espontânea de metástases de melanoma é muito mais rara, com uma incidência entre 0,22-0,27%.⁵ A maioria dos casos de regressão espontânea de melanoma metastático ocorre em metástases cutâneas, subcutâneas e linfonodais, sendo muito rara a ocorrência em metástases viscerais e pulmonares.

Clinicamente, o melanoma regressivo mostra uma diminuição na quantidade de pigmentação, com variações na cor entre branco, róseo, azul pálido e cinza translúcido, podendo ocorrer uma divisão da lesão original em múltiplas lesões menores e, finalmente, cicatriz.⁸

As características histológicas variam conforme a fase do fenômeno regressivo. Durante a regressão ativa ou precoce, nota-se um denso infiltrado linfo-histiocitário ao redor de células tumorais degeneradas. Após a regressão completa ou tardia, existe uma epiderme normal recobrimo uma área de fibrose extensa, com variável número de melanófagos e vasos neoformados e ausência de células tumorais.⁶ Alguns autores consideram, ainda, uma fase intermediária entre os dois extremos.⁷

O fenômeno regressivo parece frequentemente seguir alguns eventos mecâni-

cos não específicos, como biópsia ou excisão incompleta. Eventos adicionais têm sido associados: infecção local, doença auto-imune, irradiação de metástases (outras), reação transfusional e aborto.¹ Os mecanismos da regressão espontânea ainda não são completamente compreendidos, mas provavelmente incluem mediação imune, inibição tumoral por fatores de crescimento e citocinas, inibição da angiogênese e apoptose.⁹

A reação imunológica contra as células de melanoma parece ser mediada por linfócitos citotóxicos que reconhecem especificamente antígenos de melanoma.¹⁰ Relatos da associação de fenômenos despigmentantes como nevo halo e vitiligo com melanoma regressivo sugerem fatores auto-ímmunes direcionados contra antígenos comuns compartilhados por células melanocíticas normais e malignas. Estudos recentes sugerem que a ativação endógena de interferon tipo I, infiltração de células dendríticas plasmocitoides e recrutamento de linfócitos CXCR3+ e granzima B+ estão envolvidos na regressão espontânea do melanoma.¹¹

A elucidação da regressão espontânea pode oferecer melhores métodos no tratamento do câncer.

O significado prognóstico da regressão parcial em melanoma, particularmente nos finos, tem sido assunto controverso por mais de 20 anos. Como resultado de uma reação imunológica poder-se-ia esperar um prognóstico favorável. Entretanto, visões opostas têm sido publicadas. Em muitos estudos, a regressão não mostrou valor prognóstico.¹² Em outras séries, estava associada com prognóstico desfavorável.¹³ Ronan et al⁸ atribuíram valor prognóstico à extensão da regressão. Eles defenderam que melanomas finos não poderiam ser incluídos no grupo de "baixo risco" se a extensão da regressão da lesão primária excedesse 75%. Outros estudos recentes sugeriram que um nível intermediário de regressão do tumor primário não teria valor preditivo para a presença de envolvimento linfonodal regional oculto.^{14,15} Contribuem para essas discrepâncias, descrições variadas e falta de "guidelines" claros para o diagnóstico reprodutível da regressão.

A elucidação do processo de regressão espontânea pode oferecer a possibilidade de melhores métodos no tratamento e prevenção do câncer.

Referências bibliográficas

1. Nathanson L. Spontaneous regression of malignant melanoma: a review of the literature on incidence, clinical features, and possible mechanisms. **Natl Cancer Inst Monogr** 1976; 44:67-76.
2. Blessing K & Mc Laren. Histological regression in primary cutaneous melanoma: recognition, prevalence and significance. **Histopathology** 1992; 20:315-22.
3. King M, Spooner D et al. Spontaneous regression of metastatic malignant melanoma of the parotid gland and neck lymph nodes: a case report and a review of the literature. **Clin Oncol (R Coll Radiol)** 2001; 13(6):466-9. Review.
4. Smith JL & Stehlin JS. Spontaneous regression of primary malignant melanoma with regional metastases. **Cancer** 1964; 18:1399-1415.
5. Menzies S & McCarthy W. Complete regression of primary cutaneous malignant melanoma. **Arch Surg** 1997; 132:553-6.
6. McGovern VJ. Spontaneous regression of malignant melanoma. In: *Melanoma – Histological Diagnosis and Prognosis*. New York: Raven Press, 1983:138-47.
7. Kang S, Barnhill RL, Mihm MC Jr, et al. Histologic regression in malignant melanoma: an interobserver concordance study. **J Cutan Pathol**, 1993; 20:126-9.
8. Ronan SG, Eng AM, Briele HA, et al. Thin malignant melanomas with regression and metastases. **Arch Dermatol** 1987; 133:1326-30.
9. Papac RJ. Spontaneous regression of cancer: possible mechanisms. **In Vivo** 1998; 12:571-8.
10. Jager E, Ringhoffer M, Karbach J et al. Inverse relationship of melanocyte differentiation antigen expression in melanoma tissues and CD8+ cytotoxic-T-cell responses: evidence for immunoselection of antigen-loss variants in vivo. **Int J Cancer**. 1996; 66:470-76.
11. Wenzel J, Bekisch B et al. Type I interferon-associated recruitment of cytotoxic lymphocytes: a common mechanism in regressive melanocytic lesions. **Am J Clin Pathol** 2005; 124:37-48.
12. Kelly JW, Sagebiel RW et al. Regression in malignant melanoma. A histologic feature without independent prognostic significance. **Cancer** 1985; 56:2287-91
13. Sondergaard K & Hou-Jensen K. Partial regression in thin primary cutaneous malignant melanoma clinical stage I. **Virchows Arch (Pahol Anat)** 1985; 408:241-7.
14. Fontaine D et al. Partial regression of primary cutaneous melanoma. Is there an association with sub-clinical sentinel lymph node metastasis? **Am J Dermatopathol** 2003; 25: 371-6.
15. Liszkay G et al. Relationship between sentinel lymph node status and regression of primary malignant melanoma. **Melanoma Research** 2005; 15:509-513.



Melanoma na cavidade oral

Silvia Vanessa Lourenço e Marcello Menta Simonsen Nico
Ambulatório de Estomatologia e Patologia Oral – Divisão de Dermatologia,
Hospital da Clínicas-FMUSP

Melanoma maligno é descrito em virtualmente todos os órgãos e tecidos nos quais se observa migração de células da crista neural. Melanomas de mucosa compreendem cerca de 1% de todos os melanomas e mostram um caráter biológico mais agressivo comparado ao que se observa nos melanomas cutâneos: apresentam maior taxa de metástase para linfonodos e outros órgãos regionais e distantes, resultando em um maior índice de mortalidade (Lengyel et al, 2003).

As mucosas mais comumente acometidas pelos melanomas estão na região da cabeça e pescoço (55%), região ano/rectal (24%), trato genital feminino (18%) e trato urinário (3%), sendo a incidência do melanoma oral menor que 1,2 casos por 10 milhões de pessoas por ano (Hicks & Flaitz, 2000).

O melanoma primário da cavidade oral é raro, representando de 0,2 a 8% de todos os melanomas. Pode ocorrer em qualquer faixa etária, sendo muito incomum em pessoas abaixo dos 30 anos de idade. Sua causa é desconhecida. Os locais de maior ocorrência são o palato e a gengiva superior (80% dos melanomas orais). Outras localizações incluem a gengiva inferior; mucosa jugal, língua e soalho bucal (Rapini et al, 1985; Rapidis et al, 2003; Garzino-Demo et al, 2004). Sua aparência clínica é variável sendo dividido em 5 tipos dependendo de suas características morfológicas em: pigmentado nodular; não-pigmentado nodular; pigmentado maculoso; pigmentado misto; não-pigmentado misto (Tanaka et al, 2004).

Histologicamente os melanomas orais são compostos de células fusiformes, plasmocitóides e epitelióides, dispostas em lençóis, arranjos organóides, alveolar; neurotrópico e desmoplásico. Pigmento de melanina é encontrado em 90% das lesões. Maturação celular é ausente. Essas células mostram ainda alterações nucleares importantes como núcleos grandes e hiper cromáticos, angulosos e por vezes múltiplos, com nucléolos proeminentes. Atividade mitótica é intensa. O padrão de invasão é notório com células neoplásicas ocupando até os ní-

veis mais profundos da submucosa e destruindo e dissociando os tecidos subjacentes.

Os melanomas da mucosa oral exibem uma fase de crescimento vertical agressiva com rápido acometimento da submucosa e pior prognóstico. Em geral são detectados já em fase avançada e a maioria não apresenta fase radial de crescimento associada (crescimento superficial). Em 1995 foi proposta uma classificação histológica específica para essas lesões primárias da cavidade oral na reunião anual da Western Society of Teachers of Oral Pathology que compreende na divisão das lesões em melanoma *in situ*, melanoma invasivo, melanomas combinados – *in situ* e invasivos, e proliferação melanocítica atípica que inclui qualquer lesão que apresente histopatologia atípica como núcleos hiper cromáticos e angulados e atividade mitótica (Baker et al, 1997).

Melanomas de mucosa mostram um caráter biológico mais agressivo comparado ao que se observa nos melanomas cutâneos.

Parâmetros histopatológicos para avaliação da espessura dos melanomas cutâneos – Clark e Breslow – são, como regra, empregados na análise dos espécimes e têm valor preditivo da doença. A análise desses parâmetros é recomendável nos melanomas mucosos segundo a reunião de WESTOP, 1995, entretanto essa análise é difícil e nem sempre possível devido às características anatômicas regionais, tamanho das lesões e das biópsias e principalmente à detecção tardia das lesões que por ocasião de seu diagnóstico já se encontram em fases avançadas (Baker et al, 1997). Adicionalmente, o valor prognóstico e terapêutico dessas medidas nos melanomas da mucosa oral devem ainda ser melhor avaliados, pois devido à raridade da lesão e às poucas e restritas séries publicadas, sua eficácia ainda está

por ser determinada.

Diagnósticos histopatológicos diferenciados dos melanomas da mucosa oral incluem carcinoma epidermóide pouco diferenciado e linfomas. Análise imuno-histoquímica para a detecção de proteínas específicas dos melanócitos é importante na diferenciação dessas possibilidades, sendo os melanomas positivos para S-100, vimentina, HB-45, Melan-A e tirosinase.

O prognóstico dos doentes com melanomas orais é reservado, com 5 anos de sobrevida estimados em 5 a 20% dos doentes.

Referências bibliográficas

1. Barker BF, Carpenter WM, Daniels TE, Kahn MA, Leider AS, Lozada-Nur F, Lynch DP, Melrose R, Merrel P, Morton T, Peters E, Regezzi JA, Richards SD, Rich GM, Rohrer MD, Slater L, Stewart JC, Tomish CE, Vickers RA, Wood NK, Young SK. Oral mucosal melanomas: the WESTOP Banff workshop proceedings. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, 1997; 83: 672-679.
2. Garzino-Demo P, Fasolis M, Maggiore GMLT, Pagano M, Berrone S. Oral mucosal melanoma: a series of case reports. **J Cranio Maxillofac Surg**, 2004; 32: 251-257.
3. Hicks MJ, Flaitz CM. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. **Oral Oncol**, 2000; 36: 152-169.
4. Lengyel E, Gilde K, Remenár E, Ésik O. Malignant mucosal melanoma of the head and neck – a review. **Pathol Oncol Res**, 2003; 9: 7-12.
5. Rapidis A, Apostolodis C, Georgios V, Valsamis S. Primary malignant melanoma of the oral mucosa. **J Oral Maxillofac Surg**, 2003; 61: 1132-1139.
6. Rapini RP, Golitz LE, Greer Jr RO, Krekinian EA, Poulson T. Primary malignant melanoma of the oral cavity. A review of 177 cases. **Cancer**, 1985; 55: 1543.
7. Tanaka N, Mimura M, Kimijima Y, Amagasa T. Clinical investigation of amelanotic malignant melanoma in the oral region. **J Oral Maxillofac Surg**, 2004; 62: 933-937.

Lembramos que artigos originais ou de revisão que dividam conhecimento são sempre bem vindos.

HÉLIOBLOCK®
ANTHÉLIOS
Fluide Extreme FPS 60
Com Água Termal de La Roche-Posay



A maior proteção UVA
com a mais leve textura

La Roche-Posay. A exigência dermatológica.



Cirurgia oncológica guiada por imagem

HISTÓRICO: A luz fluorescente invisível próxima ao infravermelho (near-infrared - NIR) permite alta sensibilidade, condução da imagem em tempo real durante cirurgias oncológicas sem alterar a visualização do campo cirúrgico. Neste estudo os autores completam o desenvolvimento pré-clínico da tecnologia para mapeamento do linfonodo sentinela (SNL) utilizando um modelo de melanoma espontâneo em animal de grande porte. **MÉTODOS:** Foram utilizados suínos Sinclair com melanoma espontâneo metastático para linfonodos regionais em função da similaridade destes com o melanoma humano. Os marcadores linfáticos orgânicos testados incluíram indocianina verde adsorvida de forma não-covalente à albumina sérica humana (HSA) aprovada pelo FDA, e *fluophore CW800 NIR* conjugado covalentemente a HSA (HSA800). O marcador híbrido inorgânico/orgânico testado foi o NIR tipo II *quantum dots* com revestimento aniônico. Os tumores primários receberam quatro injeções peri-tumorais de cada marcador, com uma dose de *fluophore* de 100pmol a 1nmol por injeção. O mapeamento do SNL e a ressecção guiada por imagem foram realizados

em tempo real. **RESULTADOS:** Cada um dos 3 marcadores linfáticos foi injetado em n=4 melanomas primários separados, em um total de 6 animais. Todas as 12 injeções resultaram em identificação do SNL(s) e seus canais linfáticos associados dentro de 1 minuto em 100% dos casos, mesmo na pele intensamente pigmentada e com pêlos pretos. O diâmetro hidrodinâmico apresentou impacto profundo no comportamento *in vivo* dos marcadores. **CONCLUSÃO:** Este estudo completa o desenvolvimento pré-clínico do mapeamento de SNL guiado por NIR fluorescente e confere discernimento à otimização do sistema de imagem e escolha de marcador para futuros estudos clínicos em humanos. A tecnologia tende eliminar a necessidade de marcadores radioativos e coloridos, permitindo imagem guiada em tempo real durante todo o procedimento e auxilia o patologista na análise do tecido.

Tanaka E, Choi HS, Fujii H, Bawendi MG, Frangioni JV. - Image-Guided Oncologic Surgery Using Invisible Light: Completed Pre-Clinical Development for Sentinel Lymph Node Mapping. *Ann Surg Oncol.* 2006 Sep 29.

Regressão de metastases com inibidor de COX-2

Evidências clínicas e experimentais indicam que medicamentos antiinflamatórios não-esteroidais e inibidores da ciclooxigenase-2 podem apresentar ação anti-câncer. Os autores relataram o caso de um paciente com melanoma metastático na perna que apresentou regressão completa e sustentada da metástase cutânea somente com tratamento contínuo com o inibidor da ciclooxigenase-2, rofecoxibe. As observações dos autores indicam que a inibição da ciclooxigenase-2 pode levar à regressão de metastases disseminadas de melanoma cutâneo, mesmo após o fracasso da quimioterapia. Lejeune FJ, Monnier Y, Ruegg C. - Complete and long-lasting regression of disseminated multiple skin melanoma metastases under treatment with cyclooxygenase-2 inhibitor: - **Melanoma Res.** 2006 Jun; 16(3):263-265.

AGENDA



Calendário de Reuniões Científicas do GBM

SÃO PAULO

Local: APM – Associação Paulista de Medicina.
Av. Brigadeiro Luis Antônio, 278 – 10º andar – SP
Horário: 12h00 às 13h00
Data: 27 de outubro (Serviço: Hospital do Câncer)
Data: 24 de novembro (Serviço: Hospital do Servidor Público Municipal)

BLUMENAU E FLORIANÓPOLIS

Locais:
Blumenau – Centro de Treinamento do Hospital Santa Catarina.
Florianópolis – IDAP / Hospital de Caridade
Data: 09 de novembro – Florianópolis

Atualize seu cadastro
Principalmente dados como e-mail,
telefone e endereço, no site
www.gbm.org.br



STIEFEL

Pesquisa em Dermatologia

DIRETORIA GBM

Presidente: Gilles Landman
1º vice-presidente: Marcus A. Maia de Olivas Ferreira
2º vice-presidente: Miguel Angelo Rodrigues Brandão
Secretário geral: Mauro Y. Enokihara
1º secretário: Gerson Junqueira Junior
Tesoureiro: Eduard René Brechtbühl
1º tesoureiro: Lucia Miiko Yojo de Carvalho
Diretor Científico: Fernando Augusto de Almeida
Diretor de Informática: Marcelo Moreno

EXPEDIENTE

Publicação trimestral do Grupo Brasileiro Multidisciplinar e Multicêntrico para Estudo de Melanoma – GBM
Editor do Boletim: João Pedreira Duprat Neto
Colaboradores desta edição:
Sergio González, Pablo Uribe, Helena O. da Costa, Sílvia Lourenço e Marcello S. Nico
Jornalista Responsável:
Maria Lúcia Mota. Mtb: 15.992

Secretaria Executiva e Cartas:

R. Joaquim Nabuco, 47- sl 103
Cep 04621-000 – São Paulo-SP
Tel (11) 5542.8216/Fax (11) 5543.1141
gbm@gbm.org.br – www.gbm.org.br
Coordenação editorial:
Informacional Publicações Médicas
Tiragem: 11.500 exemplares
Mande seus comentários sobre o boletim para: boletim@gbm.org.br