

# Melanoma

BOLETIM INFORMATIVO DO GBM – ANO XI – NÚMERO 42 – JULHO, AGOSTO E SETEMBRO DE 2008



## Editorial

Carlos Barcaui

Desde que o primeiro caso de melanoma foi relatado na literatura mundial por John Hunter, em 1787, o manejo terapêutico desse tumor; principalmente em estágios mais avançados, vem desafiando a medicina. Em 1996, o interferon alfa 2b em altas doses foi aprovado como terapia adjuvante para pacientes com doença em estágio III. Embora os trabalhos originais tenham demonstrado um aumento na sobrevida, 2/3 dos pacientes apresentaram toxicidade severa e estudos posteriores não confirmaram os resultados iniciais. Até o presente momento, pacientes com melanoma em estágio III e IV apresentam uma resposta pobre aos tratamentos adjuvantes convencionais.

Uma alternativa promissora para pacientes em estágios avançados é a imunoterapia. Confira ao lado o artigo de atualização sobre os estudos em andamento com a vacina de células dendríticas. Reiteramos a posição do GBM, lembrando que as "vacinas para melanoma" são experimentais, sem eficácia comprovada e devem ser vistas como projetos de pesquisa e não como forma de tratamento já estabelecida e aceita na comunidade científica. Selecionamos ainda outros trabalhos de destaque sobre fatores determinantes no prognóstico do melanoma. Na seção Debates Críticos, o Dr. Francisco Paschoal, da Faculdade de Medicina do ABC, faz uma revisão sobre fatores de risco que podem levar um paciente a apresentar mais de um melanoma primário e alerta sobre a importância do auto-exame e do seguimento dos pacientes que já apresentaram um primeiro tumor.

Confira ainda nessa edição, Dr. Mauro Enokihara nos fala sobre o sucesso da 'Ação nas Montanhas' promovida pelo GBM, em Campos de Jordão, e o Dr. Fernando Almeida comenta sobre a situação atual dos Protocolos simplificado e completo em vigor atualmente no GBM. Incentivamos todos a dividir com os colegas informações que possam ampliar os conhecimentos sobre o melanoma. O Boletim é o veículo. Participe!

## ATUALIZAÇÃO



## Estudos clínicos sobre o uso de vacinas baseadas em células dendríticas

**HISTÓRICO:** Durante os últimos anos, inúmeros estudos clínicos foram conduzidos para avaliar o potencial da imunoterapia com células dendríticas (CD) para induzir respostas imunes clinicamente significativas em pacientes portadores de doenças malignas. O alvo tem sido direcionado a uma grande variedade de tipos de câncer, incluindo melanoma maligno em estágio com disseminação, que possui um prognóstico muito reservado e somente opções de tratamento limitadas com eficácia moderada. **OBJETIVO:** O objetivo dos autores foi descrever os resultados de uma pesquisa centrada em estudos clínicos recentemente publicados sobre o uso de vacinas com células dendríticas em melanoma e analisar parâmetros diferentes, os quais, de acordo com o freqüentemente afirmado, teriam possivelmente influência sobre a resposta clínica. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Estes parâmetros incluem nível de desempenho, tipos de antígeno, nível de maturação das células dendríticas, via de administração da vacina, uso de adjuvante e resposta imune induzida pela vacina. No total, 38 artigos, encontrados em pesquisa no Medline, foram incluídos para análise que cobriu um total de 626 pacientes com melanoma maligno, tratados com terapia à base de CD. **RESULTADOS:** Foi constatado que a resposta clínica (Resposta Completa (RC), Resposta Parcial (RP) e Doença Estável (DE)) correlacionava-se significativamente com o uso de antígenos peptídicos ( $p = 0,03$ ), o uso de qualquer antígeno auxiliar/adjuvante ( $p = 0,002$ ) e indução de células T específicas a antígenos ( $p = 0,0004$ ). Nenhuma correlação significativa foi observada entre

resposta objetiva (RC e RP) e os parâmetros testados. No entanto, foi demonstrado haver algumas tendências sem significância; estas tendências incluíram associação entre resposta objetiva e uso de CDs imaturas ( $p = 0,08$ ), uso de adjuvante ( $p = 0,09$ ) e uso de preparados contendo antígenos autólogos ( $p = 0,12$ ). A categorização de DE, no grupo de respostas, é questionável. Não obstante, quando o grupo de DE foi analisado separadamente, os autores constataram que a DE estava associada significativamente ao uso de antígenos peptídicos ( $p = 0,0004$ ), uso de adjuvante ( $p = 0,01$ ) e indução de células T específicas a antígenos ( $p = 0,0003$ ). Nenhuma via específica de administração da vacina exibiu superioridade. Lições importantes podem ser extraídas de estudos anteriores, contudo, a interpretação desses achados deve ser efetuada com reserva, devido ao grande número de desvios mínimos nos diferentes esquemas de tratamento entre os estudos publicados, os quais não foram considerados para permitir o processamento e agrupamento dos dados.

ENGELL-NOERREGAARD L,  
HANSEN TH, ANDERSEN MH,  
THOR STRATEN P, SVANE IM.

Review of clinical studies on dendritic cell-based vaccination of patients with malignant melanoma: assessment of correlation between clinical response and vaccine parameters – **Cancer Immunol Immunother.** 2008 Aug 22 [Epub ahead of print]. Departamento de Oncologia, Herlev Hospital, Herlev, Dinamarca.

Tipo de Publicação: Revisão de Estudos Clínicos

Atualize seu cadastro no site [www.gbm.org.br](http://www.gbm.org.br)

VEJA NESTA EDIÇÃO:

■ Fatores determinantes no prognóstico ■ Melanoma primário múltiplo



# Fatores determinantes no prognóstico do melanoma

## HER3 é um fator determinante para prognóstico reservado

**OBJETIVO:** HER3, membro da família de receptores do fator de crescimento epidérmico, encontra-se superexpressado em diversos tipos de câncer humano e foi associado a mau prognóstico em câncer de mama, pulmão e de ovário. No entanto, a relevância do HER3, quanto à sua significância prognóstica e função em melanoma primário e metástases, permanece ainda, em grande parte, ambígua. **DESENHO EXPERIMENTAL:** A expressão da proteína HER3 foi analisada por imunohistoquímica, empregando microarranjos de tecidos de 130 melanomas primários e 87 metástases, quanto a variáveis clínicas definidas. A possibilidade de HER3 exercer influência sobre a proliferação celular; invasão e a apoptose induzida por quimioterapia, em melanoma, foi estudada em linhagens celulares de melanoma humano. **RESULTADOS:** Os autores revelam que HER3 é expressa frequentemente em melanoma maligno e metástases em níveis elevados. A expressão alta de HER3 pode servir como marcador prognóstico, uma vez que esta se correlaciona com proliferação celular, progressão do tumor e redução da sobrevivência dos pacientes. A supressão da expressão de HER3, por interferência do RNA, reduz *in vitro* a proliferação, migração e invasão de células de melanoma. Ademais, a regulação negativa de HER3 intensifica sinergisticamente a apoptose induzida por dacarbazina. Além disso, anticorpos monoclonais, específicos para a porção extracelular do HER3, bloqueia eficientemente a proliferação, migração e invasão, induzidas por heregulina, de linhagens celulares do melanoma. **CONCLUSÃO:** Os resultados dos autores fornecem uma nova percepção do papel da HER3, em melanoma, e indicam novas possibilidades de intervenção terapêutica.

RESCHKE M, MIHIC-PROBST D, VAN DER HORST EH, KNYAZEV P, WILD PJ, HUTTERER M, MEYER S, DUMMER R, MOCH H, ULLRICH A. HER3 is a determinant for poor prognosis in melanoma. *Clin Cancer Res.* 2008 Aug 15;14(16):5188-97. Departamento de Biologia Molecular, Instituto de Bioquímica Max-Planck, Munique, Alemanha. Tipo de Publicação: Estudo Clínico

## Predição de desfecho clínico por análise de perfil molecular

**OBJETIVO:** Pacientes com melanoma macroscópico em estágio III representam uma coorte heterogênea com taxas médias de sobrevida global de 5 anos <30%. Empregando os algoritmos atuais, não é possível prever quais pacientes atingirão sobrevida em prazo mais prolongado. De acordo com a hipótese dos autores, a análise do perfil molecular poderia ser utilizada para identificar grupos de prognóstico em pacientes com melanoma estágio III, ao mesmo tempo em que proporcionaria maior entendimento dos processos biológicos que servem de base para essas diferenças. **DESENHO EXPERIMENTAL:** Cortes de linfonodos, obtidos de 29 pacientes com melanoma estágio IIIB e IIIC, exibindo desfecho clínico discordante e incluindo 16 pacientes com "prognóstico reservado" e 13 com "bom prognóstico", conforme definidos por tempo de progressão do tumor; foram submetidos à análise do perfil molecular, empregando arranjos de oligonucleotídeos como conjunto inicial de treinamento. Foram validados vinte e um genes com expressão diferenciada pela técnica de PCR quantitativa, e os 15 genes exibindo correlação cruzada mais forte de plataformas foram utilizados para o desenvolvimento de dois escores preditivos que foram aplicados a dois conjuntos independentes de validação de 10 e 14 amostras do tumor em estágio III. **RESULTADOS:** A análise supervisionada com genes que se expressam de modo distinto foi capaz de diferenciar os grupos de prognóstico no conjunto de treinamento. Os escores preditivos desenvolvidos correlacionaram-se diretamente com desfecho clínico. Quando os escores preditivos foram aplicados aos dois conjuntos independentes de validação, o desfecho clínico foi predito com precisão em 90% e 85% dos pacientes, respectivamente. **CONCLUSÃO:** Os autores descrevem uma análise de expressão gênica, capaz de distinguir desfechos clínicos em um grupo previamente homogêneo de pacientes com melanoma em estágio III.

JOHN T, BLACK MA, TORO TT, LEADER D, GEDYE CA, DAVIS ID, GUILFORD PJ, CEBON JS. Predicting clinical outcome through molecular profiling in stage III melanoma.

*Clin Cancer Res.* 2008 Aug 15;14(16):5173-80. Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer, Centro de Ciências Médicas de Melbourne, Austin Health, Heidelberg, Austrália.

Tipos de Publicação: Apoio à Pesquisa não provido pelo Governo dos Estados Unidos.

## Biópsia de nódulo sentinela em cabeça e pescoço: recorrência e sobrevida

**HISTÓRICO:** Há ainda controvérsias em relação aos benefícios de biópsia de linfonodo sentinela (LNS) para predição de sobrevida em melanoma cutâneo de cabeça e pescoço (MCCP). **MÉTODOS:** Os autores analisaram os fatores associados à recorrência e sobrevida de pacientes com MCCP, tratados no centro em que trabalhavam. **RESULTADOS:** Cento e treze pacientes submeteram-se à biópsia de LNS para CMCP em um período de 12 anos. Foi possível obter a identificação do LNS em 96%, com mediana de 3 LNS por paciente. LNS positivos foram identificados em 21%. Com mediana de 34 meses de acompanhamento, 28% dos pacientes apresentaram recorrência. As taxas de sobrevida livre de doença (SLD) e de sobrevida global (SG) foram de 66% e 78%, em pacientes com LNS negativo, e de 39% e 62% em pacientes doentes com LNS positivo. Em análise multivariada, espessura de Breslow maior foi associada à taxa diminuída de SLD (Taxa Alta (TA) 2,07; Intervalo de Confiança (IC) 1,04 – 4,09), e idade >60 anos (TA 3,53; IC 1,32 – 9,4), acompanhada por taxa mais baixa de SG de 5 anos. **CONCLUSÃO:** A espessura do tumor primário e idade foram associadas à diminuição de sobrevida, enquanto que o status do LNS revelou uma tendência para significância prognóstica em MCCP.

GOMEZ-RIVERA F, SANTILLAN A, MCMURPHEY AB, PARASKEVOPOULOS G, ROBERTS DB, PRIETO VG, MYERS JN.

Sentinel node biopsy in patients with cutaneous melanoma of the head and neck: **Recurrence and survival study Head Neck.** 2008 Aug 14. [Epub ahead of print].

Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, M. D. Anderson Cancer Center, Universidade do Texas, Houston, Texas.

Tipo de Publicação: Estudo Clínico



# Melanoma primário múltiplo

Francisco Macedo Paschoal\* / Colaboração: Geórgia Martins de Oliveira



## Definição e incidência

Por definição, melanoma cutâneo primário corresponde à neoplasia melanocítica maligna de crescimento epidérmico inicial com posterior expansão superficial ou infiltrativa. Já a metástase cutânea de melanoma apresenta crescimento dérmico da neoplasia sem envolvimento primário da epiderme. Ambas as condições são determinadas pelo exame histopatológico.

A frequência de melanoma primário múltiplo está aumentando. Tal fato possivelmente é reflexo do aumento global da incidência do melanoma primário, e também porque pacientes que desenvolveram melanoma de espessura fina apresentam sobrevida longa, aumentando o risco de desenvolvimento de um segundo melanoma. Risco este maior quando comparado ao risco de formação de metástase do primeiro melanoma.

A primeira descrição de melanoma primário múltiplo foi de Pack *et al*, em 1952, que relataram incidência de 1,3%. McLeod *et al* (1968) encontraram incidência de 2,0%, e Moseley *et al* (1979) de 5,3%. Essa incidência possivelmente está subestimada devido à perda de seguimento de pacientes com histórico de melanoma cutâneo primário. Veronesi *et al* (1976), estimaram que o paciente que já apresentou um melanoma tem risco 900 vezes superior de desenvolver outro melanoma, comparado ao risco da população em geral de desenvolver o primeiro melanoma. Greene *et al* (1985) relataram risco de melanoma subsequente em pacientes com nevos atípicos e história familiar de melanoma de 33% em oito anos.

Pacientes com melanoma múltiplo costumam ser diagnosticados em idade mais jovem quando comparado a pacientes com melanoma único. Moseley *et al* (1979) observaram pico etário de pacientes com melanoma único de 43,5 anos e com melanoma múltiplo de 38,9 anos. De acordo com a literatura, melanoma múltiplo é mais comum no sexo masculino.

## Fatores de risco

Vários estudos concluíram que pacientes com nevos atípicos têm risco aumentado de desenvolver melanoma múltiplo primário, com cifras que variam de 7 a 27 vezes, quando comparado à população geral. Sigg *et al* (1989), estu-

dando 23 casos de melanoma primário múltiplo, encontraram 48% de pacientes com nevos atípicos cuja idade era dez anos inferior àquela do grupo sem nevos atípicos.

A associação entre melanoma múltiplo primário e melanoma familiar é sugerida na literatura, indicando que, cerca de onze a 27% dos pacientes com melanoma familiar apresentam melanoma múltiplo. O intervalo de tempo de desenvolvimento de melanomas subsequentes é variável. Cascinelli *et al* (1975), em uma série de 20 pacientes com melanomas múltiplos, encontraram oito (40%) síncronos e 12 (60%) metacrônicos. Entre os tumores metacrônicos, 55% foram diagnosticados no primeiro ano de seguimento. Já nas séries do projeto de Queensland, a maioria dos tumores se desenvolveu após cinco anos e, em 25% dos pacientes, em 10 anos.

Os melanomas subsequentes tendem a apresentar menor espessura de Breslow e nível de Clark. Moseley *et al* (1979) encontraram 83% dos melanomas subsequentes mais finos do que a lesão inicial. No grupo de 16 pacientes com melanoma metacrônico a espessura mediana de Breslow diminuiu significativamente. Este dado pode ser explicado pela maior atenção do paciente, já portador de melanoma, em relação a lesões pigmentadas, além do seguimento médico, favorecendo diagnóstico mais precoce.

Outros fatores de risco relacionados no desenvolvimento do melanoma cutâneo solitário também estão associados ao desenvolvimento de melanoma primário múltiplo. Estes incluem pele clara (tipos de pele I e II), olhos azuis, idade crescente, imunossupressão e história de exposição solar.

## Histórico familiar

Pacientes com uma história de melanoma múltiplo primário devem ser cuidadosamente investigados quanto à história familiar de melanoma maligno. Além disso, estes pacientes deveriam ser investigados quanto à presença de mutações do CDKN2A ou do gene p16, que são frequentemente observados em pacientes com história familiar positiva e lesões primárias múltiplas.

Melanoma familiar sobrepõe com melanoma múltiplo primário em uma proporção alta de famílias, além de apresentarem em grande número o fenótipo de nevos atípicos.

## Suscetibilidade

O primeiro gene de suscetibilidade de

melanoma, CDKN2A, situado em cromossomo 9p21, codifica duas proteínas distintas: p16INK4A e p14ARF. Ambas as proteínas podem funcionar como supressores de tumor. A proteína de p16INK4A inibe a atividade da cicloquase 4-D1-ciclina-dependente complexo (CDK4), a função de qual é dirigir a progressão de ciclo celular. O CDKN2A é o principal gene associado com suscetibilidade de melanoma.

O segundo gene de suscetibilidade de melanoma, CDK4, é um oncogene localizado em 12q13. Apenas três famílias de melanoma mundial são portadoras de mutações em CDK4 (Arg24Cys e Arg24His). As duas mutações ficam situadas no domínio p16INK4A que liga ao CDK4, deixando a proteína de p16INK4A incapaz de inibir o complexo de D1-ciclina-CDK4.

Foram descobertas mutações que afetam p16INK4A, p14ARF, ou ambos, em pacientes de melanoma múltiplo primário, confirmando que ambas as proteínas contribuem para a suscetibilidade do melanoma.

Pacientes de melanoma múltiplo primário têm menor probabilidade de apresentar mutações do que pacientes de melanoma familiar. Os pacientes que apresentam maior probabilidade de abrigar mutações de CDKN2A, ou seja, aqueles com idade precoce, história familiar e a presença de mais de dois melanomas primários, devem ser seguidos intensivamente por um dermatologista, assim como seus familiares.

Famílias com mutações de CDKN2A têm, além de melanoma, uma maior incidência de câncer de pâncreas.

## Conclusão

Pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo primário apresentam maior risco de desenvolver lesões primárias adicionais, que acontecem frequentemente em local anatômico diferente da lesão inicial. Em geral são mais finos, ocorrem em idade mais jovem e em pacientes com história familiar. O exame da pele de todo o corpo é fundamental tanto no diagnóstico da primeira lesão como a cada visita seguimento para descobrir lesões simultâneas e subsequentes. Um número significativo de melanomas acontece nesta população muitos anos depois da diagnose inicial, o que reforça a importância de seguimento vitalício e de auto-exame da pele.

As referências bibliográficas deste artigo encontram-se no site [www.gbm.org.br](http://www.gbm.org.br)



## Por dentro do GBM

Mauro Enokihara

Temos trabalhado, todos da diretoria têm colaborado, há ainda muito a ser concretizado, mas é inegável que o GBM nestes 10 anos de atividade tem recebido o reconhecimento dos colegas por sua seriedade e empenho.

Recentemente recebemos correspondência da Lic. Dinorah Gonzalez, coordenadora da Biblioteca Virtual em Saúde – Oncologia (BSV-O) da BIREME/OPAS/OMS, para troca de informações e links. Um honroso convite que de pronto foi aceito por esta diretoria.

A "AÇÃO NAS MONTANHAS" foi um sucesso, com mais de 90.000 folhetos distribuídos e mais de 20.000 abordagens em Campos do Jordão, durante o mês de julho, sobre cuidados e orientações sobre Fotoproteção e Melanoma. Ação conjunta entre o Grupo Brasileiro de Melanoma (GBM), Sociedade

Brasileira de Dermatologia – Regional São Paulo (SDB – RESP) e Sociedade Brasileira de Cirurgia Dermatológica (SBCD), com o apoio da Prefeitura de Campos do Jordão.

■ Não deixem de participar pela Internet da 1ª Teleconferência do GBM. Serão apresentações e discussões de casos clínicos, com interação entre as cidades de São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte e Porto Alegre, com a participação e coordenação da diretoria científica e de informática (Chao Lung Wen, Maurício Paixão, Francisco Burnier, Alberto Wainstein, Felice Riccardi, Francisco Belfort, Mauro Enokihara e a sua participação).

■ Faça já a sua inscrição para a 8ª Conferência Brasileira sobre Melanoma – 13 a 15 de agosto de 2009, em São Paulo.

## AGENDA



**04/10** – III Curso sobre Dermatoscopia e Melanoma no IBCC (São Paulo), com o apoio institucional do GBM, sob coordenação do Dr. Aldo Toschi.

**10/10** – estaremos participando do Curso sobre Atualização Terapêutica da Sociedade Brasileira de Dermatologia – Regional São Paulo, no bloco sobre Tumores Cutâneos, no FECOMERCIO em São Paulo.

**16/10** – acontecerá a 1ª Reunião do GBM em Campo Grande, Mato Grosso do Sul (MS), sob coordenação do Dr. Gunther Hans Filho em conjunto com a Jornada Dermatológica da SBD-MS e apoio da SBCD.

**25/10** – acontecerá o 4º módulo sobre Dermatoscopia e Melanoma em Santos pelo II Distrito da Regional São Paulo da Sociedade Brasileira de Dermatologia, coordenado pelo Delegado do GBM, Dr. Octávio Moraes Filho.

**30/10** – **1ª Teleconferência do GBM** (Apoio La Roche Posay), das 20 às 22h. **Locais:** Telemedicina, SP (Central) / Rio de Janeiro (RJ) / Belo Horizonte (BH) / Porto Alegre (PO). **Assistência:** Internet (vídeo streaming) mediante inscrição com senha. **Abertura:** Mauro Enokihara.

**Telemedicina e a dinâmica da Teleconferência:** Chao Lung Wen e Maurício Paixão. **Coordenador da Discussão dos Casos:** Francisco Belfort

**1. (RJ) Melanoma com regressão:** Francisco Burnier, Luciana Pantaleão, Mayra Rochael e Juan Maceira

**2. (BH) Melanoma Halo com ou sem vitiligo:** Alberto Wainstein, Flavia Bittencourt e Bruno Righi

**3. (PO) Melanoma no tronco com linfonodos aumentados:** Felice Riccardi e Roque Furian. Serão convidados os membros da diretoria do GBM e outros colegas para participarem das discussões.

Os colegas internautas poderão participar via chat.



## Ombudsman GBM

Fernando Augusto de Almeida

Uma das principais funções do GBM é aprimorar os dados sobre os pacientes com Melanoma no Brasil, sejam estes dados básicos (idade, sexo, cor, localização anatômica, Breslow, Clark) ou completos. Para isto existem dois tipos de protocolos: o simplificado e o completo. Por alguns anos, o protocolo simplificado foi enviado aos colegas dentro do Boletim Informativo do GBM, com um retorno de informações bastante razoável através dos Correios, chegando a ser cadastrados mais de 3000 pacientes. Com a mo-

dernização, e por medidas de economia, hoje este protocolo simplificado é preenchido na internet, porém o feedback tem sido pequeno ou inexistente. Minha sugestão é que a Diretoria do GBM reavalie esta situação, pois para o protocolo completo, até o momento, somente 9 instituições são cadastradas. Ressalto também a importância da versão impressa do Boletim, que vem cumprindo suas metas como veículo de informações científicas e de conquistas, que integra as especialidades envolvidas no diagnóstico e tratamento do melanoma.

LA ROCHE-POSAY  
LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE

INOVAÇÃO SOLAR ANTI-BRILHO

**ANTHELIOS AC**  
**Hélioblock**

Fluide Extrême FPS 40  
Com água termal da La Roche-Posay

Alta proteção solar:  
FPS 40/ UVA Ultra

Textura desenvolvida para  
pele oleosa ou acnéica



### DIRETORIA GBM

Presidente: Mauro Yoshiaki Enokihara

1º vice-pres.: João Pedreira Duprat Neto

2º vice-presidente: Alberto Julius Alves Wainstein

Secretário geral: Bianca Costa Soares de Sá

1º secretário: Felice Riccardi

Tesoureiro: Maurício Mendonça do Nascimento

1º tesoureiro: Neusa Sakai Valente

Diretor Científico: Francisco Aparecido Belfort

Diretor de Informática: Maurício Pedreira Paixão

Editor do Boletim: Carlos Baptista Barcaui

### EXPEDIENTE

Publicação trimestral do Grupo Brasileiro Multidisciplinar e Multicêntrico para Estudo de Melanoma – GBM

Jornalistas Responsáveis: Maria Lúcia Mota. Mtb: 15.992 e Adriana Mello

Secretaria Executiva e Cartas:

Rua 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: Informédical Publicações Médicas

Tiragem: 11.000 exemplares

Mande seus comentários sobre o boletim para: boletim@gbm.org.br