

# Melanoma

BOLETIM INFORMATIVO DO GBM – ANO VII – NÚMERO 28 – JANEIRO, FEVEREIRO E MARÇO 2005

## Editorial

Nesta edição do Boletim apresentamos vários artigos com informações importantes: 1. a tese de doutorado do Dr. Nilton Nasser que estudou a relação entre a suscetibilidade à radiação UVB e o risco de desenvolvimento do melanoma cutâneo, buscando determinar mais um fator de risco desta neoplasia; 2. dados recentes, provenientes inicialmente de instituições de São Paulo, da primeira etapa de implementação do protocolo completo estabelecido pelo GBM – importante ressaltar que os trabalhos para expansão deste banco de dados, através do cadastramento de pacientes de outras regiões do Brasil, já estão em andamento; 3. artigos de atualização sobre vacina e quimioprevenção, destacados de sessões apresentadas no Meeting da Academia Americana de Dermatologia, realizado em fevereiro deste ano; e também informações sobre a 6ª Conferência Brasileira sobre Melanoma, que irá reunir os melhores especialistas no tema.

Boa leitura!

*Fernando A. Almeida*

## Atualize seus dados junto ao GBM

Para atualizar seus dados, entrar na área restrita do site [www.gbm.org.br](http://www.gbm.org.br) e a seguir, clicar em atualização de cadastro.

## PESQUISA



## UVB-suscetibilidade

Nilton Nasser

A radiação ultravioleta é capaz de modificar as respostas imunológicas mediadas por células nos modelos animais e humanos. Está bem estabelecido que as radiações ultravioletas (RUV) provocam depleção imunológica na pele, comprovada pela diminuição funcional e quantitativa das células de Langerhans, pela transformação do ácido urocânico de trans para cis-urocânico e pela indução da produção de citocinas. A exposição da pele a doses agudas e baixas de radiação UVB, com seguida aplicação de hapteno, difenciprone (DFCP), determina a supressão da hipersensibilidade de contato tardia em indivíduos considerados UVB-suscetíveis (UVB-s) e induz a hipersensibilidade de contato em indivíduos considerados UVB-resistentes (UVB-r). A frequência de UVB-suscetibilidade (UVB-S) foi significativamente alta em pacientes com carcinoma cutâneo não-melanoma, sugerindo que essa suscetibilidade pode ser considerada um fator de risco no desenvolvimento do câncer da pele. O estudo da suscetibilidade em pacientes portadores de melanoma cutâneo (MC) é de grande importância para relacionar mais esse fator como de risco no desenvolvimento desse tumor. Em trabalho realizado para defesa de tese de doutorado, inédito na literatura mundial atualmente conhecida, investigamos a frequência de indivíduos UVB-s em portadores de MC, através da influência da radiação ultravioleta controlada sobre a resposta imunológica do homem ao hapteno (DFCP), procurando estabelecer uma relação entre UVB-S e o desenvolvimento de MC. Os estudos de UVB-S já desenvolvidos no Programa de Pós-Graduação em Dermatologia da Faculdade de Medicina da UFRJ, na linha de pesquisa sobre Fotomedicina, com a orientação do Prof. Dr. Absalom Lima Filgueira, proporcionou-nos a oportunidade adequada para o desenvolvimento desta investigação. A escolha da comunidade de Blumenau para o desenvolvimento da pesquisa deveu-se à grande morbidade de MC encontrada em estudos nos últimos 20 anos realizados por este autor, com o objetivo de

identificar pessoas suscetíveis à RUV, com mais probabilidade de desenvolver o MC. Foram estudados 88 voluntários – um grupo controle com 61 indivíduos e outro com 27 indivíduos portadores de MC. Nenhum voluntário usou ou estava usando alguma medicação que poderia influenciar na imunidade celular e/ou tinham história de fotossensibilidade. A exposição da pele não bronzeada de um caucasiano à dose aguda e baixa de radiação UVB separa a espécie humana em dois grupos chamados UVB-r e UVB-s. Foram determinados quais os indivíduos eram UVB-s utilizando a sensibilização com o DFCP em áreas previamente irradiadas com radiação UVB. Os dados encontrados foram tratados estatisticamente, levando aos resultados a seguir: Os pacientes com MC foram considerados UVB-s em 81,5% dos casos e UVB-r em 18,5%. O grupo controle mostrou 31,2% de indivíduos UVB-s e 68,8% de indivíduos UVB-r. **O estudo estatístico destes dados mostra que o risco de um indivíduo desenvolver o MC sendo UVB-s é 9,7 vezes (odds-ratio) maior do que sendo UVB-r.** Yoshikawa e cols encontraram a UVB-S em 92% dos pacientes com comprovada história de carcinomas basocelulares e espinocelulares, e sugeriu que a UVB-S é um fator de risco no desenvolvimento daqueles cânceres da pele. O rápido aumento da incidência do MC na população branca mundial mostra a necessidade de identificação de fatores de risco para esta doença. Devido à incidência da UVB-S ser significativamente mais alta nos pacientes com MC, propomos que a UVB-S possa ser um fator de risco no desenvolvimento do MC. Assim, devemos desenvolver programas para identificar os indivíduos suscetíveis. A UVB-S é geneticamente determinada, portanto os programas de prevenção deverão abranger toda a família desde a infância. A fotoproteção, exames anuais, divulgação dos sinais iniciais da doença (ABCD) e o diagnóstico e tratamento precoces, são ações que podem diminuir significativamente a morbidade e a mortalidade pelo MC na população UVB-s.

Veja nesta edição:

■ Melanoma cutâneo: realidade dentro do GBM ■ Destaques do Meeting AAD



# Melanoma Cutâneo: realidade dentro do Grupo Brasileiro de Melanoma

Ana Paula Scramim

Ao longo dos anos muitos estudos tornaram-se necessários, com a finalidade de se definir um padrão populacional que mostrasse condutas que levariam a uma resposta positiva para os pacientes na busca da cura do melanoma. Dessa forma, diversos grupos têm estudado grande número de pacientes, dividindo-os segundo vários critérios e os submetendo a diversos protocolos, na tentativa de determinar o tratamento mais eficaz para cada grupo de paciente com um perfil pré-definido.

São poucos os grupos que estudam o melanoma de forma multicêntrica, principalmente no Brasil. Com o intuito de estudar e assim melhor entender essa neoplasia fundou-se o Grupo Brasileiro de Estudo do Melanoma (GBM). Inicialmente houve a necessidade de se definir as variáveis relevantes que melhor indicassem o perfil dos pacientes em relação aos fatores de risco, aos fatores histopatológicos, condutas tomadas após a definição do estadiamento, sobrevida, entre outras.

Após muitas modificações no protocolo de estudo criou-se uma página na Internet para otimizar a inserção de dados e detectar incompatibilidades de informações, assim como repetição de pacientes. Nesse momento o grupo aperfeiçoa o protocolo para que conclusões possam ser obtidas através de um estudo multicêntrico brasileiro que siga a mesma conduta e mesmos critérios para definição do perfil do paciente. Através de números gerados em uma etapa inicial de estudo realizado pelo grupo tentaremos, de forma preliminar, mostrar a realidade presente hoje em instituições de São Paulo. Numa próxima etapa essa realidade se estenderá a outras regiões do país. Cabe ainda mencionar que grande quantidade dos pacientes cadastrados são provenientes do Hospital do Câncer (378 pacientes/80,3%), seguido por Santa Casa de Misericórdia de SP (60 pacientes/12,7%), IBCC (24 pacientes/5,1%) e UNIFESP (9 pacientes/1,9%). Sendo assim os dados nesse momento contêm um viés de inserção de pacientes.

Foi realizado um estudo de 471 pacientes cadastrados no banco de dados do GBM, no período de 1997 a dezembro de 2004. Abaixo será descrito sucintamente alguns dos resultados obtidos.

## Idade

O grupo estudado apresentou idade ao diagnóstico variando de 8-88 anos com idade média de 52,8 anos.

## Sexo

Ocorreu uma predominância do sexo feminino, correspondendo a 279 casos

(59,2%) contra 192 (40,8%) homens.

## Nacionalidade

Apenas 24 (5%) pacientes eram estrangeiros.

## Cor de pele

Quanto a cor de pele foram entrevistados em sua maioria pacientes brancos, com a ocorrência de 7 (1,5%) pacientes amarelos e 30 (6,4%) não brancos. Cabe lembrar que é difícil caracterizar a etnia dos pacientes.

## Fatores de risco

O melanoma apresenta importantes fatores de risco precursores da doença, sendo ainda hoje incerta a importância de alguns deles. Portanto, muitos fatores constam do protocolo de estudo com finalidade de se obter resposta sobre a relevância dos mesmos. Os fatores de risco estudados seguem abaixo descritos.

## História familiar de melanoma

Presente para apenas 20 (4,2%) pacientes estudados.

## História pessoal de melanoma

Vinte (4,2%) pacientes apresentaram história anterior para a neoplasia.

## Cabelos e olhos

Cento e trinta e dois pacientes (28%) com cabelos claros e 166 com olhos claros (35,2%).

## Nevos

Apenas uma minoria tinha história de nevo atípico comprovado histopatologicamente (35 pacientes/7,4%). Pacientes com nevo congênito corresponderam a 8,5%, e com nevos múltiplos, a 27,2%.

## Localização da lesão primária

Localizou-se predominantemente no tronco (168 pacientes/35,7%), seguido de membros (158 pacientes/33,5%), sendo que 75 dos pacientes apresentaram lesão em membros superiores e 85, em inferiores. Nas regiões da cabeça e do pescoço, 17,6% dos pacientes. Cinquenta e cinco pacientes apresentaram lesão primária na região do pé e 13 na região das mãos. Em relação ao gênero, observou-se um predomínio da lesão localizada nos membros (53,7%), em mulheres, sendo que 37,1% correspondeu aos membros inferiores, e na região do tronco (45,7%), em homens.

## Histopatologia da lesão primária

Verificou-se 257 melanomas do tipo extensivo superficial (54,6%) e 77 casos de melanoma "in situ" (16,4%). Os demais casos se apresentaram com uma menor frequência, sendo descritos a seguir: 47 nodulares (10%), 46 acrolentiginoso (9,8%), 16 lentigo maligno melanoma (3,4%), 1 desmoplásico (0,2%), 1 subungueal (0,2%). Doze

casos (2,5%) não foram classificados e 14 casos (2,9%) apresentaram outro tipo histológico.

## Breslow

Não foi mensurada em 13 casos (2,8%). Ocorreu uma predominância do Breslow  $\leq 1,0$ mm com 182 casos (39,7%), seguido pelo melanoma "in situ" (77 casos/16,4%), melanoma com Breslow entre 1,01 e 2,0mm (77 casos/16,4%), Breslow  $> 4,0$ mm (65 casos/13,8%) e Breslow entre 2,01 e 4,0mm (57 casos/12,1%).

## Fatores histopatológicos

Ainda verifica-se que 95 melanomas (20,2%) eram ulcerados e 70 (14,9%) apresentaram área de regressão. A maioria apresentou crescimento vertical (327 casos/69,4%). O índice mitótico variou de 0-40/10 CGA, sendo o índice mitótico médio 3,57/10 CGA e mediano 1,5/10 CGA.

## Cirurgia de LNS

No grupo estudado, 213 pacientes (45,2%) foram submetidos à cirurgia de LNS (linfadenectomia seletiva).

## Bases de drenagem linfonodal

Nas 213 cirurgias realizadas, foram exploradas 257 bases de drenagem linfonodal, sendo distribuídas como mostra a tabela 1. Quarenta e oito bases (18,7%) apresentaram linfonodo positivo, e o restante apresentou linfonodo negativo (202 bases/ 81,3%). Em 7 bases o linfonodo não foi encontrado.

## Positividade do LNS

Para as bases exploradas observou-se: 44 bases com 1 linfonodo positivo; 3 bases com 2 linfonodos positivos; 1 base com 5 linfonodos positivos. Dessa forma foram removidos em média 1,15 linfonodos/base.

Estes dados representam um resultado preliminar do estudo que está sendo estruturado pelo Grupo, e também não representam a realidade nacional, mas esta é a primeira experiência multi-institucional brasileira. Os resultados são um alento e estímulo à expansão deste banco de dados. Estamos, neste momento, cadastrando gradativamente os centros de referência, e os resultados de análise serão publicados periodicamente, para conhecimento de todos.

**Tab.1: Distribuição de frequência para bases linfonodais de drenagem**

Base drenagem	Frequência	%
Axilar	139	54,1
Inguinal	98	38,1
Poplíteo	11	4,3
Cervical	7	2,7
Íliaco	2	0,8
<b>Total</b>	<b>257</b>	<b>100,0</b>

# Destaques do Meeting da Academia Americana de Dermatologia: vacinas e quimioprevenção

As estatinas podem ser úteis na prevenção e no tratamento de diversos tipos de câncer, incluindo o melanoma.

## Quimioprevenção do melanoma

Durante cerca de 2 décadas, os inibidores de HMG-CoA redutase, as estatinas, foram utilizadas no tratamento do colesterol alto. Evidências crescentes sugerem que estas drogas podem ser úteis também na prevenção e no tratamento de diversos tipos de câncer, incluindo o melanoma.

A hipótese de que as estatinas possam prevenir esta enfermidade surgiu com a publicação dos resultados do ensaio clínico AFCAPS em 1998 (Downs *et al.*, JAMA 279:1615-22). O AFCAPS foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com o objetivo de avaliar a eficácia da lovastatina na prevenção de doenças coronárias. Durante os 5 anos de estudo, 27 novos casos diagnosticados de melanoma ocorreram nos 3301 pacientes tratados com o placebo, e somente 14 foram diagnosticados nos 3304 pacientes tratados com lovastatina (risco relativo=0,52; intervalo de confiança 95%: 0,27-0,99; p=0,04). Dois estudos de caso-controle subsequentes também reportaram baixas taxas da incidência de melanoma associadas ao uso das estatinas.

Em laboratório, certas células melanocíticas incubadas com estatinas desenvolveram morte celular programada (apoptose) através da inibição da geranylgeranilação, uma modificação proteica que converte ácidos graxos em proteínas. Evidências *in vitro* também sugerem que as estatinas, em combinação com agentes quimioterapêuticos, podem intensificar a apoptose de modo sinérgico. Na clínica, ensaios de fases I/II de altas doses de estatinas (maiores que 25 vezes a dose padrão para o tratamento do colesterol alto), demonstraram poucos efeitos adversos preocupantes, a não ser pela prevenção da miotoxicidade através da administração de ubiquinona.

DELLAVALLE, R. Melanoma chemoprevention – AAD Annual Meeting, 2005 (Feb).

## Novas estratégias em melanoma: vacinas e quimioprevenção

Apesar da veiculação de programas de proteção solar por mais de uma década, a incidência do melanoma continua a aumentar rapidamente no Estados Unidos, com 95.800 novos casos diagnosticados em 2004. Dados do SEER mostram que a mortalidade por melanoma ainda cresce, especialmente em grupos de idosos. Infelizmente, o melanoma permanece refratário à terapia disponível contra o câncer. Desta maneira, novas estratégias de tratamento precisam ser urgentemente avaliadas.

Duas estratégias apontam interesse significativo: a terapia com vacinas e a quimioprevenção. A evidência de que o sistema imune exerce papel de destaque no desenvolvimento e na progressão do melanoma levaram à investigação de diversos métodos para controlar o poder deste sistema no combate da enfermidade, ou ainda, na prevenção de sua recorrência.

O esforço para o desenvolvimento de vacinas para o melanoma é também um reflexo do benefício exacerbado que estas vacinas oferecem, além de sua baixa toxicidade. Recentemente, estudos epidemiológicos sugeriram uma função para as vacinas contra certas doenças infecciosas na prevenção do melanoma. Enquanto a utilização desta terapia é considerada benéfica após o desenvolvimento e a disseminação do melanoma, estas descobertas epidemiológicas sugerem um possível papel para as vacinas na prevenção do melanoma. Estudos multicêntricos avançados de terapia com vacinas adjuvantes de fase III avaliam as vacinas múltiplas diferentes em várias situações clínicas.

A atenção dos dermatologistas nestes estudos de fase III é relevante desde o ano de 2004, período em que as diretrizes para o melanoma do *National Comprehensive Cancer Network* recomendaram que pacientes portadores

de melanomas  $\geq 4$ mm se propusessem a participar destes estudos clínicos. Além disso, como os resultados dos ensaios de vacina para o melanoma de fase III apresentam impacto considerável na prática clínica, e abrem novas oportunidades para a prevenção da doença, o envolvimento dos dermatologistas é essencial no tratamento futuro de pacientes portadores de melanoma.

A quimioprevenção refere-se ao uso de agentes naturais ou sintéticos com a finalidade de reverter, suprimir, adiar ou prevenir o aparecimento de lesões histológicas ou moleculares pré-malignas, de progressivas para um câncer invasivo.

A quimioprevenção, um método poderoso no controle do melanoma, está baseada nos princípios de que o melanoma induzido por ultravioleta é um processo com múltiplas etapas, e que os eventos moleculares e as vias associadas a estas etapas podem ser alcançados. Estudos recentes utilizando a engenharia genética em camundongos começaram a identificar vias moleculares importantes no melanoma.

Por exemplo, as vias de sinalização do Ras englobam todas as alterações relacionadas ao melanoma nas proteínas N-Ras, B-RAF, MAPK/ERK e Rho, fornecendo, portanto, um hospedeiro de alvos moleculares potenciais para a quimioprevenção desta doença. As estatinas são candidatas potenciais, uma vez que inibem Ras e Rho, demonstrando ser um agente quimiopreventivo promissor. No entanto, a avaliação completa destas substâncias quimiopreventivas exigirão a identificação de biomarcadores substitutos para o risco e para os alvos moleculares na intervenção, assim como para grupos de alto-risco, nos quais os estudos clínicos serão focados.

DEMIERRE, M.F. New strategies in melanoma: vaccines and chemoprevention – AAD Annual Meeting, Focus Session 831, 2005 (Feb).

### HÉLIOBLOCK<sup>®</sup> XL

Com Água Termal de La Roche-Posay

**A PROTEÇÃO SOLAR MAIS FORTE CONTRA OS UVAS<sup>®</sup>**

\*segundo o INCI 2000

**INTOLERÂNCIAS SOLARES**

Excesso de sol é um perigo, mesmo com a pele protegida.

Porque, atualmente, o papel dos UVAs nas intolerâncias solares e nas alterações cutâneas graves já é reconhecido, Hélioblock<sup>®</sup> XL 80+ oferece a mais alta proteção contra os UVAs<sup>®</sup>.

Um sistema de filtros de mais alta segurança (3 gerantes exclusivos).

- > Uma proteção máxima contra os UVAs (ação sinérgica dos filtros, dentre os quais o Mexoryl<sup>®</sup> XL e o Mexoryl<sup>®</sup> SX).
- > Uma cobertura do espectro UVA, UVA curto e UVA longo, de larga amplitude (FPS 80, IPD 80 / IPD 28).
- > Uma proteção fotosséssil.

A comprovação clínica:  
Prevenção eficaz de lesão polimórfica, de fotoimunossupressão e de lesão actínica.

**LA ROCHE-POSAY**  
LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE

# Conferência Melanoma

A 6ª Conferência Brasileira sobre Melanoma acontecerá na bela cidade de Salvador, de 18 a 20 de agosto de 2005. Estamos trabalhando para realizar uma Conferência de alto nível e que tenha um impacto significativo na educação médica, tratamento e evolução dos nossos pacientes.

Os cursos pré-Conferência serão realizados no dia 18, no período da manhã: dermatoscopia básica, dermatopatologia, conduta nos nevus melanocíticos e um curso básico sobre a abordagem do melanoma. Oportunidades únicas para revisão, padronização e aprimoramento sobre o melanoma. A tarde do dia 18 será toda dedicada ao curso de dermatoscopia avançada, administrado pelo Dr. Scott Menzies, Diretor do Centro de Diagnóstico de Melanoma de Sydney, Austrália, a maior experiência mundial em dermatoscopia. O curso será interativo, com a participação ativa de todos os presentes. Certamente é um curso imperdível, então solicitamos aos interessados a inscrição prévia, já que o número de participantes é limitado.

Durante a Conferência serão abordados temas de interesse a todas as especialidades que lidam com o Melanoma. Desde a pesquisa básica, conduta dermatológica, cirúrgica, oncológica clínica, radioterapêutica, até as novas tecnologias, novos tratamentos e as mais recentes pesquisas clínica. Uma abordagem aprofundada de tudo que

há de novo no tratamento deste câncer cutâneo. Importante também será a discussão sobre a abordagem psicooncológica. Estarão presentes os maiores expoentes brasileiros e internacionais, como o Dr. John Thompson, da Unidade de Melanoma de Sydney, o cirurgião com maior experiência mundial em Linfonodo Sentinela e Perfusão de Membros.

Uma inovação será a sessão "Tire dúvidas com os especialistas", quando professores experientes estarão à disposição dos participantes para discutir dúvidas, questões e demais esclarecimentos.

Lembramos que os trabalhos científicos selecionados serão publicados na Acta Oncológica Brasileira. A data limite para o envio dos trabalhos é o dia 30 de maio de 2005.

No final da Conferência será sorteado um fim de semana no Eco Resort Patachocas, com acompanhante e passagem aérea de Salvador para Morro de São Paulo.

A Cidade de Salvador, a Bahia e todos nós estamos esperando vocês de braços abertos. Sejam bem vindos!

## Miguel Ângelo Brandão

Presidente da 6ª Conferência Brasileira sobre Melanoma

[www.melanoma2005.com.br](http://www.melanoma2005.com.br)

## Calendário das Reuniões Científicas Mensais do GBM – 2005

### São Paulo – SP

**Local:** APM – Associação Paulista de Medicina. Av. Brig. Luís Antônio, 278, 10º andar, São Paulo

**Horário:** 12:00h

06/05/2005 – UNISA

03/06/2005 – UNIFESP / EPM

05/08/2005 – Hospital das Clínicas

02/09/2005 – Hospital do Servidor Público Estadual

07/10/2005 – Hospital do Câncer

04/11/2005 – Hospital do Servidor Público Municipal

### Blumenau e Florianópolis – SC

**Coordenador:** Dr. Omar Machado Filho

**Telefone:** (47) 322.5004

**Horário:** 19:30h

28/04/2005 – Anfiteatro Hospital Universitário, Florianópolis

25/05/2005 – Centro de Treinamento HSC, Blumenau

30/06/2005 – Anfiteatro Hospital Universitário, Florianópolis

27/07/2005 – Centro de Treinamento HSC, Blumenau

25/08/2005 – Anfiteatro Hospital Universitário, Florianópolis

28/07/2005 – Centro de Treinamento HSC, Blumenau

27/10/2005 – Anfiteatro Hospital Universitário, Florianópolis

30/11/2005 – Centro de Treinamento HSC, Blumenau

### Chapecó - SC

**Local:** Auditório da Radioterapia do Hospital Regional

**Horário:** 7:30h

16/06/2005

08/09/2005

01/12/2005

6ª CONFERÊNCIA  
BRASILEIRA SOBRE

# MELANOMA

18-20/AGOSTO/2005  
SALVADOR - BAHIA

**Secretaria Executiva**

**Eventus System Ltda.**

R. Oito de Dezembro, 547, 40150-000, Salvador, Bahia-Brasil

Tel.: (55 71) 264.3477 e Fax: (55 71) 264.0508

[informa@eventussystem.com.br](mailto:informa@eventussystem.com.br)

## Atenção

O preenchimento e envio do protocolo simplificado deve ser feito diretamente no site do GBM:  
<http://www.gbm.org.br/protocolo/formul.asp>

### Diretoria GBM:

Presidente: Gilles Landman

1º vice-presidente: Marcus A. Maia de Olivias Ferreira

2º vice-presidente: Miguel Angelo Rodrigues Brandão

Secretário geral: Mauro Y. Enokihara

1º secretário: Gerson Junqueira Junior

Tesoureiro: Rogério Izar Neves

1º tesoureiro: Lucia Miiko Yojo de Carvalho

Diretor Científico: Francisco A. Belfort

Diretor de Informática: Eduard René Brechtbühl

### EXPEDIENTE

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

**Editor chefe:**

Dr. Fernando A. Almeida

**Colaboradores desta edição:**

Ana Paula Scramim e

Dr. Nilton Nasser

### 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

e-mail: [gbm@gbm.org.br](mailto:gbm@gbm.org.br)

site: [www.gbm.org.br](http://www.gbm.org.br)

**Coordenação editorial:**

Informacional Publicações Médicas

Tiragem: 10.500 exemplares