

Melanoma

BOLETIM INFORMATIVO DO GBM - ANO VII - No. 26 JULHO AGOSTO SETEMBRO 2004

Editorial

É com satisfação que acompanhamos o progresso constante do GBM – Grupo Brasileiro de Estudos do Melanoma, uma entidade que vem crescendo e tendo seus feitos reconhecidos em âmbito nacional e internacional. A gestão 2003-2005, sob a presidência do Dr. Gilles Landman, já alcançou grandes feitos como a consolidação estatística do protocolo completo de registro nacional de melanoma, juntamente com a implantação de um novo sistema de dados para registro online. Outra área que mereceu grande atenção foi o Programa de Prevenção do Melanoma; instituído no final do ano passado utilizou grandes veículos de divulgação com o objetivo de educar pais e responsáveis para a prevenção dos efeitos da radiação UV. Ainda neste período, estabeleceu também o espaço do Grupo na internet ao lançar o seu próprio endereço www.gbm.org.br, com estrutura de banco de dados, e-alert, legislação, protocolos, etc. Uma entidade organizada, forte e com objetivos traçados, como o GBM, beneficia médicos e pacientes, reunindo informações de ponta para o manejo e prevenção do melanoma.

Fernando A. Almeida

ARTIGO DE REVISÃO

Perfusão isolada de membros

Ivan Dunshee de Abranches Oliveira Santos e Flávia Brunstein

Os maiores desafios com relação à disseminação do melanoma são as metástases em trânsito - lesões geralmente múltiplas localizadas na derme ou no subcutâneo superficial entre a lesão primária e a cadeia de drenagem linfática. É uma disseminação loco-regional por via linfática. São pacientes de difícil tratamento e de mau prognóstico a longo prazo. A satelitose ou a metástase em trânsito mostra que a neoplasia apresenta tendência biológica de disseminar. São estadiados como IIIB ou IIIC, quando não apresentam disseminação à distância, isto é, por via hematogênica.

Metástases em trânsito em pequeno número e passíveis de serem ressecadas podem ser controladas por algum tempo, paliativamente, com exéreses simples, na realidade, a primeira escolha terapêutica. Estas exéreses são realizadas com bisturi simples ou com laser de CO₂. As ressecções simples dessas lesões eliminam apenas as metástases em trânsito visíveis mas não tratam as micrometástases, isto é, as lesões que ainda vão crescer e ainda não estão aparentes. Outra terapia local, e utilizada quando as ressecções falham, é a radioterapia. Estas terapêuticas são de fácil execução e sem quase nenhuma morbidade, mas não evitam novas recidivas.

A perfusão de membro isolado, ao contrário, além de tratar as lesões visíveis, também trata as possíveis micrometástases em todo o membro.

O tratamento consiste em um procedimento cirúrgico no qual a artéria e a veia do membro afetado são dissecadas, canuladas, todas as colaterais são ligadas e o sangue do membro continua a fluir por meio de um circuito de circulação extracorpórea. Um torniquete é colocado na base do membro para evitar escape do circuito artificial. O membro é aquecido até cerca de 39 graus através do aquecimento do perfusato na máquina de circulação extracorpórea (mais utilizado extracorpórea) e por um colchão térmico. Deve-se conferir se não existe escape, através do uso de radioisótopo no circuito, medindo a diferença de radioatividade entre o membro perfundido e o sangue da circulação normal. A seguir pode-se injetar uma dose elevada de melfalano (Alkeran) neste circuito fechado, que chega a ser até dez vezes a dose suportada sistemicamente. A associação do melfalano com TNF (Fator de Necrose Tumoral) tem sido usada em alguns centros para grandes massas tumorais, com bons resultados. A perfusão é

mantida por cerca de 50 minutos. Após este procedimento, o circuito é "lavado" com soro fisiológico e o conteúdo do perfusato é desprezado. As cânulas são retiradas, e faz-se a arteriorrafia e a venorrafia. O garroteamento é desfeito e o membro volta a receber sangue da circulação sistêmica. A perfusão isolada de membro consegue cerca de 80% de respostas objetivas sendo 40% respostas completas.

O tratamento adjuvante da PIM era rotina em pacientes com melanomas espessos. Após os resultados de um estudo multicêntrico e randomizado de fase III, comparando pacientes com melanoma primário de membros tratados com PIM e excisão com apenas excisão, não mostrou nenhum impacto na sobrevida e no intervalo livre de doença. No entanto foi verificada uma redução na incidência das metástases em trânsito de 7% para 3% e nas metástases linfonodais de 17% para 13%. Este pequeno ganho parece não compensar os altos custos do procedimento. Após este trabalho multi-institucional, publicado em 1998, praticamente as perfusões adjuvantes não foram mais indicadas. Em um trabalho prospectivo e ao acaso, com apenas 69 pacientes com metástases em trânsito, divididos em apenas excisão das lesões e excisão mais PIM, mostrou que o intervalo livre de doença aumentou de 10 para 17 meses e que as recidivas locais caíram de 67% para 45%.

Um recente trabalho avaliando o efeito da PIM em pacientes com metástases em trânsito ressecáveis, quanto às possíveis futuras recidivas, número das lesões nessas recidivas e o intervalo livre de doença no membro perfundido, concluiu que este tratamento deve ser considerado após a terceira recidiva. O controle das lesões loco regionais em pacientes com recidivas frequentes é importante porque o prognóstico desses pacientes é razoável. A PIM diminui as recidivas melhorando a qualidade de vida e em algumas vezes pode eliminar a doença. Na realidade, se as lesões são ressecáveis, podemos considerar que este é um tratamento adjuvante.

A perfusão isolada de membro com hipertermia e quimioterapia é o tratamento de escolha do paciente que apresenta múltiplas metástases em trânsito.

Embora a sobrevida não se altere significativamente com o tratamento, é inegável a melhoria na qualidade de vida do paciente. Se pensarmos que a alternativa à perfusão é a amputação podemos imaginar a satisfação do paciente.

DEBATES CRÍTICOS



Vacinas para o melanoma

José Alexandre M. Barbuto

A abordagem imunoterapêutica sempre foi muito tentadora para o tratamento das neoplasias. Contribuem para este fato, de um lado, a reconhecida especificidade e eficácia da resposta imune como tal, e por outro lado, a também reconhecida ineficiência das abordagens usuais de tratamento em determinadas situações clínicas, como o melanoma avançado. Entretanto, a maior parte das abordagens imunoterapêuticas clinicamente disponíveis não exploram completamente a mais interessante característica da resposta imune, ou seja, a especificidade. O tratamento com citocinas recombinantes como a interleucina-2 e o interferon, por exemplo, conquanto eficaz em determinados casos, por não se restringir à estimulação específica da resposta imune anti-tumoral, mas sim depender de uma estimulação generalizada da atividade imunológica no paciente, acaba apresentando alta toxicidade, perdendo assim uma das características "ideais" da imunoterapia.

Por outro lado, a indução de resposta imune eficaz e específica contra o tumor, objetivo "ideal" da imunoterapia, não se mostrava, até recentemente, alcançável. Isto não é surpreendente, uma vez que o tumor que se apresenta clinicamente sofreu ao longo de seu desenvolvimento uma forte pressão seletiva por parte do sistema imune, o que acaba por estabelecer entre este e a neoplasia, um equilíbrio favorável ao crescimento tumoral. Este equilíbrio é mantido às custas de uma série de mecanismos de evasão tumoral à resposta imune, como a modulação da expressão de moléculas codificadas pelo Complexo Principal de Histocompatibilidade e a expressão de FasL por células tumorais, a alteração da transdução intra-celular dos sinais ativadores do linfócito T e muitos outros. Dentre tantos mecanismos, um chama a atenção quando se considera a produção de vacinas anti-tumorais: o bloqueio funcional das células dendríticas induzido pelas neoplasias.

As células dendríticas são as principais "células apresentadoras de antígenos", responsáveis pelo processamento e apresentação antigênica para os linfócitos T, elementos centrais de toda a resposta imune. Na verdade, ao que tudo indica, embora outros tipos celulares, como os macrófagos e os linfócitos B possam atuar como células apresentadoras de antígenos, somente as células dendríticas são capazes de ativar linfócitos T naive, de modo que sua ausência pode provocar a inativação funcional destes, impedindo portanto o desenvolvimento de uma resposta

imune eficaz.

Sendo assim, a deficiência funcional das células dendríticas, presente nos portadores de neoplasias, é um obstáculo considerável à indução de resposta imune contra as mesmas, e, portanto, à produção de vacinas anti-tumorais eficazes. Este fato, provavelmente, explica as sucessivas falhas de diversas abordagens de vacinação anti-tumoral. Contudo, há cerca de 10 anos, tornou-se possível gerar *in vitro* células dendríticas. Esta conquista tecnológica abriu as portas para uma série de novas abordagens para a vacinação anti-tumoral.

Naturalmente, nosso conhecimento da fisiologia destas células dendríticas ainda não é suficiente para que se pretenda ter segurança de que determinado fenótipo destas células é o mais eficiente para a indução de uma resposta imune capaz de conter e, idealmente, eliminar uma neoplasia do organismo. Mesmo assim, a velocidade de aquisição de novas informações sobre a função das células dendríticas faz prever que elas deverão ganhar um papel cada vez mais relevante nas diversas abordagens imunomodulatórias, tanto as que buscam a indução de resposta, como na vacinação anti-tumoral, como nas que buscam seu controle, nas doenças auto-imunes e nos transplantes.

Apesar, porém, das inúmeras variáveis ainda por dominar, os ensaios clínicos baseados na indução de respostas anti-tumorais pela exploração funcional das células dendríticas vêm se multiplicando no mundo inteiro, inclusive no Brasil.

Nosso grupo desenvolveu, com a colaboração do Instituto de Ciências Biomédicas da USP, do Laboratório de Patologia Cirúrgica e Molecular e do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês, com financiamento da FAPESP, um estudo fase I/II de uma vacina anti-tumoral para portadores de melanoma ou carcinoma renal metastático. Os primeiros resultados deste estudo foram publicados em julho, pela revista *Cancer Immunology and Immunotherapy* (por enquanto eletronicamente). Neste estudo, o principal resultado observado em 35 doentes foi a estabilização da doença por pelo menos três meses, em cerca de 80% dos doentes. Esta estabilização se manteve por um período mediano de cerca de 6 meses, atingindo, em alguns pacientes mais de 2 anos. Ainda relevante foi a ausência de quaisquer efeitos colaterais adversos nos pacientes, nas mais de 140 doses aplicadas, e a significativa recuperação da função imunológica, avaliada por diferentes métodos. Na verdade, a recuperação da função das células dendríticas nos pacientes vacinados (avaliada pela expressão de marcadores CD80, CD86 e CD83 e pela indução da produção de interferon gama em culturas mistas) foi objeto de outra publicação no prelo da mesma revista e faz supor ser possível explorar ainda mais esta abordagem.

Vale ainda ressaltar que os resultados destes primeiros pacientes se confirmaram em outros 30 doentes incluídos posteriormente. É verdade que se poderiam desejar respostas mais exuberantes, com regressões evidentes da doença. Todavia, embora isto tenha ocorrido em poucos doentes, seria pouco provável obter tais resultados nos pacientes vacinados, uma vez que, além de doença avançada, com grandes massas tumorais, os pacientes vacinados apresentavam, em sua absoluta maioria, evidentes deficiências funcionais do sistema imune (como por exemplo, a ausência de resposta a uma bateria de testes de hipersensibilidade cutânea). Sendo assim, a simples estabilização da doença, com aparente melhora da qualidade de vida dos doentes, já se constitui num resultado muito promissor e que justifica a exploração continuada desta abordagem nos pacientes com melanoma.

O QUE FAZER



Ressecção: Qual a margem adequada?

Rogério Izar Neves

O diagnóstico do melanoma deve ser feito através da realização de biópsia excisional, sempre que possível. Nenhum tratamento cirúrgico deve ser planejado sem o prévio diagnóstico histológico, preferencialmente, de toda a lesão suspeita. É importante salientar que é errônea a conduta de ressecção ampla de lesões suspeitas como primeira abordagem. Esta conduta, além de não ser necessária, impossibilita a realização da biópsia do linfonodo sentinela. As margens podem ser modificadas para acomodar situações anatômicas individuais ou por considerações estéticas e devem ser preferencialmente orientadas paralelamente à direção da drenagem linfática.

É importante, antes de se efetuar a ampliação das margens, que se analise os critérios de risco da lesão primária, definindo a indicação ou não da biópsia do linfonodo sentinela, em atenção à recomendação proposta no novo estadiamento clínico da AJCC. Este procedimento é fortemente recomendável para pacientes com melanoma primário com espessura \geq a 1,0mm ou, quando o índice de Breslow for menor que 1,0mm, mas associado a Clark IV, e/ou presença de ulceração, e/ou regressão.

Na maior parte do século XX, o tratamento cirúrgico standard para todos os melanomas cutâneos constituía-se na excisão radical da lesão primária com uma margem radial circunferencial de 3 a 5cm e reconstrução do defeito com enxerto de pele. A razão para o uso do enxerto de pele baseava-se na premissa de que isto possibilitava ao cirurgião

uma detecção precoce da recorrência local, o que seria prejudicado por um retalho.

Essa abordagem agressiva não foi questionada até a década de 70, quando se determinou que recorrências locais e sobrevida estão relacionadas a fatores prognósticos como a espessura tumoral (4). Cirurgiões começaram então a utilizar menores excisões e, portanto, com menor morbidade para lesões finas com resultados encorajadores.

No entanto, paralelamente, outros estudos retrospectivos demonstraram baixo controle local quando margens mais estreitas eram utilizadas em melanomas espessos e, portanto, de maior risco. Estas experiências clínicas levaram ao paradigma de que margens amplas para lesões de alto risco poderiam reduzir o índice de recorrência local e preservaria a sobrevida. Infelizmente, nenhum dado de estudos clínicos randomizados existiam definindo qual margem específica seria segura e se a largura da excisão deveria ou não ser ajustada de acordo com a biologia do tumor, espessura tumoral ou outros fatores importantes como ulceração.

Em relação à determinação das dimensões das margens de segurança, cinco importantes estudos prospectivos e randomizados foram realizados com o objetivo de otimizar as margens de ressecção no melanoma cutâneo de acordo com as diferentes espessuras do tumor encontradas pela análise histológica, a chamada espessura de Breslow, principal determinante do prognóstico de pacientes portadores de melanoma cutâneo estádios I e II. Estes estudos foram:

1. French Cooperative Study
2. Swedish Melanoma Trial Group
3. World Health Organization Melanoma Program Trial n^o 10
4. Intergroup Melanoma Surgical Trial
5. U.K. Melanoma Study Group

Estudos	Nº de Pacientes	Espessura Tumoral (mm)	Braços Cirúrgicos Randomizados
<i>French Cooperative Study</i>	362	≤2	2cm vs. 5cm
<i>Swedish Melanoma Trial Group</i>	989	≤2	2cm vs. 5cm
<i>World Health Organization Melanoma Program Trial n^o 10</i>	612	≤2	1cm vs. 3cm
<i>Intergroup Melanoma Surgical Trial</i>	486	1 - 4	2cm vs. 4cm
<i>U.K. Melanoma Study Group</i>	900	>2	1cm vs. 3cm

Após análise dos resultados as atuais margens de segurança recomendadas foram estabelecidas conforme a tabela abaixo:

Espessura Tumoral (mm)	Margens (cm)
"In situ"	0,5-1
0-1	1
1-2	1 ou 2*
2-4	2
> 4	2 ou +

* A margem de 1cm é apropriada em áreas anatomicamente restritas como a face; para todas as outras a margem de 2cm é a recomendada

Para o melanoma "in situ", a excisão da lesão ou local de biópsia com 0,5 a 1,0cm de pele clinicamente normal e uma camada de tecido celular subcutâneo é suficiente (1, 14). Embora estas lesões não sejam invasivas, uma recorrência local pode apresentar-se como um melanoma invasivo com conseqüente potencial para metástases.

Para melanomas invasivos menores ou iguais a 1mm de espessura, uma excisão com 1cm de margem de pele normal e tecido celular subcutâneo subjacente é suficiente (14). Os dados do estudo randomizado da Organização Mundial de Saúde são a base para esta recomendação de margens.

As margens de excisão apropriadas para melanomas entre 1 e 2mm de espessura não puderam ser definidos pelos

estudos prospectivos mencionados. Devido ao pequeno número de recorrências ou mortes, nenhum dos estudos apresentou força estatística para confirmar ou refutar a equivalência em longo prazo entre 1 e 3cm de margem e, nenhum estudo até o momento, diretamente comparou 1cm versus 2cm de margens. Portanto, recomenda-se 2cm de margens cirúrgicas para estes melanomas (onde anatomicamente viável) e quando o defeito cirúrgico possa ser fechado primariamente sem enxerto de pele. Contudo, em localizações anatômicas onde a margem de 2cm possa comprometer estruturas adjacentes com conseqüentes danos funcionais ou estéticos, margens de 1cm ou margens entre 1 e 2cm são preferencialmente utilizadas. Estudo do Swedish Melanoma Trial Group, com longo tempo de seguimento, mostrou não haver diferenças estatisticamente significativas para sobrevida e recidiva entre pacientes submetidos a margens de ampliação de 2cm comparados a margens de 5cm, para melanomas de espessuras entre 0,8mm até ≤ 2 mm.

Para melanomas entre 2 e 4mm de espessura a recomendação da margem cirúrgica é de 2cm. Embora uma margem de 3cm possa parecer superior à de 1cm em termos de controle local (UK Trial), a de 4cm não mostrou ser superior a 2cm (Intergroup Trial) (17). Portanto, logicamente uma margem de 3cm não pode ser superior a uma margem de 2cm. Além disso, não há dados que suportem nenhuma abordagem cirúrgica para este grupo de pacientes (2 a 4mm) que poderiam incluir margens maiores que 2cm.

Até recentemente, as recomendações para tratamento de melanomas espessos (maior do que 4mm), foram baseados em análises retrospectivas. Sabia-se pela sua história natural que pacientes com melanomas espessos eram de alto risco para recorrências locais (10 a 15%) e metástases à distância (aproximadamente 60%). Em estudo colaborativo entre o M.D. Anderson Cancer Center e o Lakeland Regional Cancer Center, pacientes foram estudados retrospectivamente com respeito à recorrência local e sobrevida em relação às margens de excisão e outros fatores prognósticos. Não foram encontrados aumento nos índices de recorrência local nem uma diminuição da sobrevida foi observada quando margens de 2cm ou menos foram utilizadas, comparadas com pacientes que tiveram melanomas de espessura e fatores prognósticos similares que tiveram, porém, margens maiores que 2cm. Portanto, margens de 2cm podem seguramente ser empregadas para lesões espessas.

Em suma, as recomendações devem ser individualizadas para cada paciente. A importância de outros fatores prognósticos, a localização anatômica do tumor primário e outros fatores clínicos de risco devem ser considerados. Se estas recomendações gerais forem seguidas os índices de recorrência local devem ser reduzidos para níveis aceitáveis ($< 3\%$), com a grande maioria dos pacientes sendo efetivamente tratados por procedimento cirúrgico, relativamente simples, na maioria das vezes ambulatorial e com mínima morbidade.



Reuniões Científicas do GBM – 2004

Tema: Discussão de casos clínicos

São Paulo

APM – Associação Paulista de Medicina - SP
Horário: 12:00 às 13:15h

Dia 22 de outubro

Hospital do Câncer
Coordenadores: Dr. Rogério Izar e DR. Gilles Landman

Dia 12 de novembro

Hospital do Servidor Público Municipal
Coordenadores: Dr. Nilton Di Chiacchio e Dra. Selma Cernea

Porto Alegre

Horário: 10:00 às 12:00h

Dia 20 de outubro

Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Coordenador: Dr. Lucio Bakos

Dia 04 de novembro

Ambulatório Dermatologia Sanitária
Coordenador: Dr. Renan Rangel Bonamigo

Relatório de atividades GBM - Agosto 2003 / Setembro 2004

DIRETORIA GBM 2003 / 2005

Resumo das atividades:

1. Sócios:

- a. Novos no período: **69** (set/03 a ago/04);]
- b. Total geral atual: **428** (114 inadimplentes - 2002/03)

2. Reuniões científicas

- a. Ordinárias: São Paulo: 10 reuniões; Santa Catarina: seis reuniões; Rio Grande do Sul: cinco reuniões; Rio de Janeiro: três reuniões; Bahia - Salvador - 05/05/04.
- b. Definição de Protocolos: Protocolo Completo: Reuniões nos dias 27/05, 02/07 e 25/08/04, com discussão de dados estatísticos e adequação para testes finais; Melanoniúquia: nove reuniões para a Implantação do Grupo de Estudos para Padronização de Condutas.

3. Reuniões administrativas de diretoria: 7 reuniões às sextas-feiras.

4. Regulamentação:

- a. Estatuto: contratação de advogado para adequação ao novo código civil.
- b. Regimento interno: aprovado em jul/2004, regimento interno para funcionamento da Conferência Brasileira de Melanoma.
- c. Regimento geral: ainda em avaliação.

5. Protocolo completo de registro nacional de melanoma:

- a. Consolidação estatística: contratada estatística Ana Paula Scramim;
- b. Implantação de novo programa computacional de registro on line;
- c. Modificação do banco de dados para adequação ao estadiamento AJCC 2002;
- d. Estudo piloto de cadastramento e avaliação estatística dos dados de quatro instituições;
- e. Elaboração de contrato de cooperação do GBM com instituições candidatas a participação no registro nacional do melanoma.

6. Protocolo simplificado:

Foi modificado para adequação ao estadiamento AJCC 2001.

7. Cooperação com outras instituições:

- a. Nacionais: (i) .SBC: Atividade conjunta - Dr. Ricardo Antunes (ii) .Revista das SBCs: Cooperação editorial com a revista das SBCs;
- b. Internacionais: Commonwealth: cessão dos direitos de tradução dos guidelines da Sociedade Australiana de Combate ao Câncer.

8. Atualização científica:

- a. E-alert: implantado sistema de atualização científica via internet;
- b. Boletim - Melanoma - tiragem 10.300 - trimestral.

9. Site do GBM:

- a. Gbm.org: foi estabelecido o site próprio do GBM: www.gbm.org.br, com estrutura de banco de dados locada em provedor seguro.
- b. Estrutura do site: foi modificada para melhor visualização.
- c. disponibilização de dados: e alert, legislação, protocolos, links, orientações e tradução do site.

10. VI Conferência Brasileira de Melanoma:

- a. Local e data: Salvador Bahia – 18 a 20 agosto 2005;
- b. Convidados: três convidados internacionais
- c. Estrutura disponível no site do GBM.

11. Programa de prevenção do melanoma:

- a. Instituído em novembro 2003;
- b. Objetivo: educar pais e responsáveis para prevenção dos efeitos da UV;
- c. Veículos de divulgação: jornais, revistas, TV e site;
- d. Participação da meia maratona na Cidade Universitária - Corpore - distribuição de folhetos.

12. Tesouraria:

Apoio financeiro: LaRoche Posay e Stiefel

13. Secretaria Geral / Secretaria Executiva - CLC Eventos

- a. Recebimento de novas filiações;
- b. analisar junto com a Presidência a aprovação de novos filiados;
- c. encaminhamento para a reunião de diretoria para análise e aprovação de novas filiações em situações não previstas no nosso Estatuto;
- d. secretariar as reuniões de diretoria.

EXPEDIENTE	Diretoria GBM	Comissão editorial
<p>Publicação trimestral do Grupo Brasileiro Multidisciplinar e Multicêntrico para Estudo de Melanoma – GBM e-mail: gbm@gbm.org.br www.gbm.org.br</p> <p>Jornalista Responsável: Maria Lúcia Mota. Mtb: 15.992</p> <p>Editor chefe: Dr. Fernando A. Almeida</p> <p>Colaboradores desta edição: Ivan Dunshee de Abranches Oliveira Santos, Flávia Brustein, José Alexandre M. Barbuto, Rogério Izar Neves</p>	<p>Presidente: Gilles Landman 1° Vice-Presidente: Marcus Maia 2° Vice-Presidente: Miguel Angelo R. Brandão</p> <p>Secretário: Mauro Yoshiaki Enokihara 1° Secretário: Gerson Junqueira Junior Tesoureiro: Rogério Izar Neves 1° Tesoureiro: Lucia M. Yojo de Carvalho Diretor Científico: Francisco A. Belfort Diretor de Informática: Eduard Rene Brechtbuhl</p>	<p>Ana Cristina A. Fasanella, Auro Del Giglio, Fernando A. de Almeida, Guilherme O. Almeida, Marcus Maia, Miriam N. Sotto, Renato S. de Oliveira Filho</p> <p>Coordenação editorial: Informedical Editora e Publicações Secretaria Executiva e Cartas: R. Joaquim Nabuco, 47 - sl 103 - cep 04621-000 São Paulo - SP - Tel (11) 5542.8216 Fax (11) 5543.1141 Tiragem: 10.500 exemplares</p>