

ATIVIDADE QUIMIOPREVENTIVA DE COMPONENTES DO FARELO DE TRIGO CONTRA O CÂNCER DE CÓLON PREVENTIVE POTENTIAL OF WHEAT BRAN COMPOUNDS AGAINST COLON CARCINOGENESIS

*João Renato Pesarini**
*Paula Thaisa Zaninetti**
*Mariana de Oliveira Mauro***
*Lucia Regina Ribeiro***
*Clisia Mara Carreira****
*Rodrigo Juliano Oliveira*****

RESUMO:

A preocupação com a incidência de variadas formas de câncer em escala global está aumentando, em especial com o câncer de cólon que se enquadra nos principais tipos de câncer com a maior taxa de mortalidade apontando aproximadamente 25 mil novos casos anuais no Brasil. Um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do tumor da região colo-retal é uma dieta à base de alimentos com alto teor de gordura insaturada e poliinsaturada e baixa quantidade de fibras, o que pode causar danos no DNA das células e futuramente tenderão descontrolado de proliferação, resultando em mudanças na morfologia do cólon e o aparecimento do tumor. Fica clara a necessidade de continuidade em investimentos no desenvolvimento de ações abrangentes para o controle deste tipo de câncer. Na literatura, os cereais se destacam como agentes quimiopreventivos extremamente eficientes pela sua quantidade de antioxidantes, fibras e substâncias que atuam principalmente por desmutagenicidade em agentes pró-cancerígenos ou por bioantimutagênese na modulação de enzimas envolvidas no processo de reparo e duplicação do DNA. Esta revisão bibliográfica apresenta os benefícios deste cereal em estudos que constatarem a eficiência na prevenção e no tratamento do câncer, demonstrando sua atividade antioxidante e quimiopreventiva.

71

PALAVRAS-CHAVE: Trigo, Alimento funcional, Quimioprevenção.

ABSTRACT:

The concern about the incidence of various forms of cancer on a global scale is increasing, especially colon cancer that fits to the main types of cancer with the highest mortality rate pointing about 25 thousand of new cases annually in Brazil. One of the main risk factors for the colorectal region tumor development is a diet based on foods with high unsaturated and polyunsaturated fat and a very low amount of fiber, which can damage the DNA of cells and tend in the future an uncontrolled proliferation, resulting in changes on the colon morphology, and the appearance of the tumor. It is clear the necessity of the continuity in investment to the development of comprehensive actions to control this type of cancer. In literature, the grain stands out as highly effective chemopreventive agent for their amount of antioxidants, fiber and substances that act in desmuta-

* Centro de Estudos em Nutrição e Genética Toxicológica - CENUGEN, Centro Universitário Filadélfia - UniFil, Londrina - PR.

** Programa de Pós-graduação em Biologia Celular e Molecular, Instituto de Biociência de Rio Claro - IBRC, Universidade Estadual Paulista - UNESP, Rio Claro, SP.

*** Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde - CCS, Universidade Estadual de Londrina - UEL, Londrina, PR.

**** Doutor em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto de Biociências de Rio Claro da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (IBRC/UNESP). Professor Adjunto I, em regime de dedicação exclusiva, da Coordenadoria de Educação Aberta e a Distância da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (CED/RTR/UFMS).

genicity of pro-cancer agents by bioantimutagenesis mechanism. This bibliographic review presents the benefits of this cereal in studies that identify the efficiency in the prevention and treatment of cancer, demonstrating its antioxidant activity and chemotherapy.

KEYWORDS: Wheat, Functional food, Chemoprevention.

1. INTRODUÇÃO

Em 2005, de um total de 58 milhões de mortes ocorridas no mundo, o câncer foi responsável por 7,6 milhões, o que representou 13%. Dentre os principais tipos de câncer com a maior taxa de mortalidade está o câncer de cólon, com 655 mil casos (INCA, 2006). Do total de óbitos por câncer ocorridos em 2005, mais de 70% ocorreram em países de média ou baixa renda (WHO, 2006). No Brasil, os dados do Instituto Nacional do Câncer no ano de 2008 (INCA, 2008) apontaram aproximadamente 466.730 casos novos de câncer, o câncer de cólon e reto mantém o padrão de incidência em relação aos anos anteriores a 2008 com uma média de 27 mil novos casos.

Um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do tumor é uma dieta à base de alimentos com alto teor de gordura saturada e poliinsaturada. Uma grande preocupação é que estas são características típicas das dietas de países industrializados do ocidente (WEISBURGER et al., 1977; DOLL & PETO, 1981; BYERS & GRAHAM, 1984) e que vem se disseminando cada vez mais para países de baixa renda.

Uma vez que o progresso do tratamento do câncer de cólon não tem um resultado significativo nos últimos 30 anos (BAILAR & SMITH, 1986), vê-se a necessidade de criar métodos novos e diferenciados para tentar reduzir a incidência deste tipo de câncer. No entanto estes métodos não dependem somente da redução de gordura na dieta e sim de uma reeducação alimentar (GREENWALD & CULLEN, 1985) e acredita-se que esta reeducação envolva em especial o aumento do consumo de fibras.

2. FIBRA ALIMENTAR E O TRIGO

São muitas as evidências sugerindo que a dieta rica em fibras tende a reduzir o risco de câncer de cólon e outras doenças tais como diabetes e doenças cardiovasculares (ACS, 1995; RIMM et al., 1996; HUTCHINSON et al., 1983; WEICKERT et al., 2008). Diante de tal cenário, fica clara a necessidade de continuidade em investimentos no desenvolvimento de ações abrangentes para o controle do câncer, além da mudança de hábitos alimentares da população, com o incremento de grãos com alta quantidade de fibras e agentes quimiopreventivos, como o trigo que é a base desta revisão.

O papel da fibra insolúvel é, em especial, diluir os agentes carcinogênicos no intestino (CUMMINGS et al., 1993) e, com aumento da velocidade do trânsito intestinal (JANE et al., 2004), proceder a retirada destes agentes do organismo com mais rapidez e eficiência. Faz-se ainda necessário pensar que a fermentação colônica do trigo, pela flora normal do organismo, pode aumentar os fatores de proteção liberando ácido fítico (JENAB & THOMPSON, 1998) e ácidos graxos de cadeia curta como o ácido butírico (TOPPING et al., 2001).

Segundo Maes et al. (2004), os principais polissacarídeos não-amídicos presentes no farelo de trigo são as arabinoxilanas (36,5%) celulose (11%), lignina (3 a 10%) e ácidos urônicos (3 a 6%). A fermentação anaeróbica destes polissacarídeos não-amídicos, que ocorre preferencialmente pelas bifidobactérias presentes no intestino dos camundongos, produz ácidos graxos voláteis de

72

R
E
V
I
S
T
A

cadeia curta (acetato, propionato e butirato), sobretudo o butirato, mantendo seus níveis por mais tempo ao longo do lúmen intestinal. Uma vez que a maior concentração e permanência deste ácido no lúmen intestinal está correlacionada à capacidade moduladora da expressão da apoptose de células inflamatórias (HOLLMANN & LINDHAUER, 2005; SCHEPPACH et al., 2004), a adição de farelo ou dos grãos de trigo na dieta pode ser benéfica à saúde intestinal impedindo o desenvolvimento de lesões neoplásicas ou pré-neoplásicas devido ao aumento da apoptose média pelas quantidade de butirato.

Vale ainda lembrar que a fermentação da fibra pelas bifidobactérias diminui o pH fecal criando um ambiente bactericida para as bactérias putrefativas que são as responsáveis pela liberação do azoximetano. Há então um aumento das bactérias benéficas presentes na luz intestinal e estas produzem pouca ou nenhuma quantidade de β -glicuronidase diminuindo assim a metabolização de drogas indutoras de danos na mucosa intestinal (GIBSON et al, 1995; HAULY & MOSCATTO, 2002; ROBERFROID, 2005). Ainda pensando na atividade da fibra pode-se destacar sua capacidade adsortiva. Ferguson (1994) relata que fibras dietéticas possuem este tipo de atividade atuando como uma barreira física que leva à eliminação, por meio de adsorção, de determinadas substâncias químicas indutoras de danos no DNA como, por exemplo, a 1,2-dimetilhidrazina, potente pró carcinógeno intestinal.

3. QUIMIOPREVENÇÃO

Diversos estudos realizados em animais constataram que a suplementação, na dieta destes, com farinha de trigo integral tem poder preventivo contra o câncer de cólon em diferentes estágios de desenvolvimento do tumor, tanto precoce (JENAB & THOMPSON, 1998) quanto tardiamente (BARBOLT & ABRAHAM, 1978). Estudos também apontam uma redução de pólipos (JACOBS et al., 2006) assim como a inibição do crescimento de células cancerígenas na região colônica de seres humanos (SANG et al., 2006).

Na literatura, a maioria dos experimentos, realizados com roedores que foram tratados com farinha de trigo integral, apontaram uma redução significativa no desenvolvimento de tumores. Watanabe et al. (1979) compararam os efeitos da suplementação de alfafa e da farinha de trigo integral em roedores tratados com Azoxy-metano e observaram que os animais tratados com alfafa e este carcinógeno apresentavam uma incidência maior de tumores na região colo-retal do que os animais tratados com farinha de trigo integral e Azoxy-metano. No experimento de Wilson et al. (1977) roedores foram suplementados com uma dieta à base de gordura animal ou óleo de milho, com ou sem farinha de trigo integral. A indução do câncer foi feita por 4 ou 8 doses semanais pelo pró-carcinógeno 1,2 dimetilhidrazina. O grupo que recebeu 4 doses de DMH semanais, gordura animal e farinha de trigo integral apresentou 30% a menos roedores com tumores no cólon do que o grupo que recebeu 4 doses de 1,2 dimetilhidrazina e gordura animal; já o grupo que recebeu 8 doses de 1,2 dimetilhidrazina semanais e dieta à base de óleo de milho e farinha de trigo integral teve 24% a menos roedores com tumores no cólon do que o grupo que recebeu 8 doses de 1,2 dimetilhidrazina semanais e dieta à base de óleo de milho, concluindo que porcentagem de roedores com tumor na região colo-retal foi significativamente maior no grupo que não recebeu a farinha de trigo integral na dieta. Alabaster et al. (1997) demonstraram que estes mesmos efeitos anticarcinogênicos que a farinha de trigo integral possui não são alterados quando o farelo é processado por formulações comerciais usadas nos cereais matinais. Zoran et al. (1997) investigaram os efeitos da prevenção de câncer de cólon baseado em dietas à base de farinha de trigo integral ou farelo de aveia. Os roedores foram tratados com Azoxy-metano para a indução dos tumores. Os

resultados mostraram que a farinha de trigo integral respondeu melhor à prevenção dos tumores da região colo-retal do que o farelo de aveia, pois o grupo tratado com farinha de trigo integral teve 27% dos roedores desenvolvendo tumores na região colo-retal enquanto o grupo tratado com farelo de aveia teve 52%.

Este efeito quimiopreventivo da farinha de trigo integral foi atribuído pelos seus altos níveis de fibra e ácido fítico (Mio-Inositol-Hexaquis-Dihidrogênio-Fosfato) (GRAF & EATON, 1993; THOMPSON & ZANG, 1991).

Foi constatado que a farinha de trigo integral e o ácido fítico protegem contra novos biomarcadores do câncer de cólon, reduzindo, por exemplo, a quantidade de antígenos nucleares para proliferação celular (JENAB & THOMPSON, 1998).

Em estudos realizados com o ácido fítico, podem ser observados resultados preventivos em seres humanos. Segundo Tian & Song (2006) o ácido fítico demonstrou-se um potente agente inibidor da proliferação celular de linhagem cancerígena HT-29 na região colônica, modulando a expressão de seus reguladores de ciclos.

Para o câncer de cólon, existe uma correlação bem estabelecida entre proliferação celular, diferenciação e apoptose que são muito importantes para entender o processo de formação e prevenção desta doença. É sabido que o aumento ou descontrole da proliferação de células com danos no DNA podem levar a mudanças na morfologia do cólon e à formação das criptas aberrantes em camundongos, que são biomarcadores para o aparecimento do câncer de cólon, enquanto a apoptose tem a função de eliminar estas células com danos (ALABASTER et al., 1995).

3.1 O Papel do Ácido Fítico na Desmutagenese e Bioantimutagenese

74

Existem basicamente duas classes de substâncias protetoras do DNA, as de modo de ação desmutagênico e bioantimutagênico (KADA et al., 1981). Substâncias desmutagênicas são aquelas capazes de impedir a ação dos agentes indutores de danos, principalmente por adsorção dos mesmos, portanto agem no meio extracelular, preferencialmente. Já os agentes bioantimutagênicos são aqueles capazes de atuar na prevenção da lesão ou no reparo do DNA, agindo no interior da célula. (KADA & SHIMOI, 1987). De Flora (1998) ainda diz que as substâncias bioantimutagênicas atuam como moduladoras do reparo e replicação do DNA; ou estimulando o reparo livre de erro em danos no DNA; ou inibindo os sistemas de reparo sujeitos a erro.

A ação antimutagênica e anticarcinogênica do trigo pode ocorrer devido, em especial, à presença do ácido fítico que age como antioxidante (VUCENIK & SHAMSUDDIN, 2003) e também pelas suas características de fibra insolúvel (MARLETT et al., 1993). No primeiro caso a ação antioxidante do ácido fítico pode modular os processos de mutagênese por atividade desmutagênica. O ácido fítico, também conhecido como inositol-hexafosfato ou IP6 (SHAMSUDDIN et al., 1997) possui um agrupamento de fosfato nas posições 1, 2 e 3 (axial-equatorial-axial) que é capaz de interagir especificamente com o ferro para inibir completamente a habilidade de catalisar a formação do radical hidroxila e este fato faz do ácido fítico um poderoso antioxidante (VUCENIK & SHAMSUDDIN, 2003). Esta afirmativa é a mais aceita, daquelas apresentadas na literatura para que se considere o ácido fítico e, por consequência, o trigo como um agente antioxidante.

O ácido fítico interage apenas com células tumorais, não causando danos às células normais. Acredita-se também que sua absorção ocorre rapidamente por mecanismos provavelmente envolvendo pinocitose ou receptores mediadores de endocitose. Em seguida o ácido fítico é transportado intracelularmente e desfosforilado em grupos fosfato menores que desenvolvem a ação antioxidante (VUCENIK & SHAMSUDDIN, 2003) e por consequência a ação antimutagênica por desmutagênese.

Frente a estes relatos todas as inferências anteriormente realizadas podem ser corroboradas.

No segundo caso, a atividade desmutagênica do ácido fítico se dá pela sua capacidade de se comportar como uma fibra insolúvel e desta forma terá a capacidade de diluir a concentração de carcinógenos no intestino, além de aumentar o trânsito intestinal promovendo a eliminação dos carcinógenos ou pró-carcinógenos e de promover o aumento de bactérias benéficas da flora normal que auxiliam na prevenção do câncer por meio da produção de compostos por butirato que, além de favorecerem a apoptose, podem interagir com os compostos que causariam danos às moléculas de DNA

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão bibliográfica permite inferir que o trigo, alimento funcional que já é parte integrante da dieta humana, pode ser um forte candidato como suplemento dietético para a prevenção do câncer e como adjuvante do tratamento quimioterápico. No entanto, a comunidade científica necessita de mais resultados de pesquisas envolvendo seres humanos.

5. REFERÊNCIAS

ALABASTER, O.; TANG, Z. C.; FROST, A.; SHIVAPURKAR, N.. Effect of beta-carotene and wheat bran fibre on colonic aberrant crypt and tumour formation in rats exposed to azoxymethane and high dietary fat. *Carcinogenesis*, v. 16, p. 127-132, 1995.

ALABASTER, O.; TANG, Z.; SHIVAPURKAR, N.. Inhibition by wheat bran cereals of the development of aberrant crypt foci and colon tumours. *Food Chem. Toxicol.*, v. 35, p. 517-522, 1997.

American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures*. ACS. Disponível em <<http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2005f4PWSecured.pdf>> Acessado em 26 de jul 2008.

BAILAR, J.C. & SMITH, E.M.. Progress against cancer?. *N. Engl. J. Med.*, v. 314, 1226-1232, 1986.

BARBOLT, T.A. & ABRAHAM, R.. The effect of bran on dimethylhydrazine induced colon carcinogenesis in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, v. 157, p. 656-659, 1978.

BIRD, R.P.. Observation and quantification of aberrant crypts in the murine colon treated with a colon carcinogen: preliminary findings. *Cancer Lett.*, v. 37, p. 147-151, 1987.

BYERS, T. & GRAHAM, S.. The epidemiology of diet and cancer. *Adv. Cancer Res.*, v. 41, p. 1-69, 1984.

CUMMINGS, J.H.. The effect of dietary fiber on fecal weight and composition. Spiller GA, *CRC handbook of dietary fiber in human nutrition*. Boca Raton, FL: CRC Press, p. 263-349, 1993.

DEFLORA, S. Mechanisms of inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis. *Mutat. Res.*, v. 402, p. 151-158.

DOLL, R. & PETO, R.. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J. Natl. Cancer Inst.*, v. 66, p. 1191-1308, 1981.

FAIRBAIN, D.W.; OLIVE, P.L.; O'NEIL, K.L.. The Comet Assay: a comprehensive review. *Mutat. Res.*, v. 339, p. 37-59, 1995.

FERGUSON, L.R. Antimutagens as cancer chemopreventive agents in the diet. *Mutation Res.*, v. 307, p. 395-410, 1994.

FLAGG, E.W.; COATES, R.J.; GREENBERG, R.S.. Epidemiologic studies of antioxidants and cancer in humans. *J. Am. Coll. Nutr.*, v. 14, p. 419-427, 1995.

GRAF, E. & EATON, J.W.. Suppression of colonic cancer by dietary phytic acid. *Nutr. Cancer*, v. 19, p. 11-19, 1993.

GREENWALD, P. & CULLEN, J.W.. The new emphasis in cancer control. *J. Natl. Cancer Inst.*, v. 74, p. 543-551, 1985.

HOLLMANN, J.; LINDHAUER, M.G. Pilot-scale isolation of glucuronoarabinoxylans from wheat bran. *Carbohydrate Polymers*, v.59, p.225-230, 2005.

HUTCHINSON, K.; OBERLE, K.; CROCKFORD, P.; GRACE, M.; WHYTE, L.; GEE, M.; WILLIAMS, T.; BROWN, G.. Effects of dietary manipulation on vascular status of patients with peripheral vascular disease. *JAMA*, v. 249, p. 3326-3330, 1983.

76

Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2008. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2008>> Acessado em: 21 de Junho de 2008.

JACOBS, E.T.; LANZA, E.; ALBERTS, D.S.; HSUM, C.H.; JIANG, R.; SCHATZKIN, A.; THOMPSON, P.A.; MARTÍNEZ, M.E.. Fiber, sex, and colorectal adenoma: results of a pooled analysis. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 83, p. 343-349, 2006.

JENAB, M. & THOMPSON, L.U.. The influence of phytic acid in wheat bran on early biomarkers of colon carcinogenesis. *Carcinogenesis*, v. 19, p. 1087-1092, 1998.

KADA, T. (1981) Environmental desmutagens and antidesmutagens. *Indian J. Biochem. Biophys.*, v. 18, p. 5-6, 1981.

KADA, T.; INOUE, T.; NAMIKI, N.. Environmental desmutagens and antidesmutagens. Klekowski, E.J., *Environ. Mutagen. Plant. Biol. Praeger.*, New York, p. 137-151, 1982.

KADA, T.; SHIMOI, K. Desmutagens and bio-antimutagens: their modes of action. *Bio Essays*, v. 7, p. 113-115, 1987.

MAES, C.; VANGENEUGDEN, B.; DELCOUR, J.A. Relative activity of two endoxylanases towards water-unextractable arabinoxylans in wheat bran. *J. Cereal Sci.*, v.39, p.181-186, 2004.

MARLETT, J.A.. Comparisons of dietary fiber and selected nutrient composition of oat and other grain fractions. Wood P., Oat bran. St Paul, MN: American Association of Cereal Chemists, p. 49–82, 1993.

MAURO, M. O.; SILVA, M. T. P. ; MANTOVANI, M. S. ; RIBEIRO, L. R.; OLIVEIRA, R. J.. Antimutagenic and anticarcinogenic effect of oligosaccharide inulin in vivo. Arch. Toxicol., Enviado, 2009.

RIMM, E.B.; ASCHERIO, A.; GIOVANNUCCI, E.; SPIEGELMAN, D.; STAMPFER, M.J.; WILLETT, W.C.. Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. JAMA, v. 275, p. 447-451, 1996.

RODRIGUES, M.A.M.; SILVA, L. A. G.; SALVADORI, D. M. F.; CAMARGO, J.L.V.; MONTENEGRO, M. R.G.. Aberrant crypt foci in colon cancer: comparison between a short-term and medium-term bioassay for colon carcinogenesis using dimethylhydrazine (DMH) in Wistar rats. Braz. J. Med. Biol. Res., v. 35, p. 351-355, 2002.

SANG, S.; JU, J.; LAMBERT, J.D.; LIN, Y.; HONG, J.; BOSE, M.; WANG, S.; BAI, N.; HE, K.; REDDY, B.S.; HO, C.T.; LI, F.; YANG, C.S.. Wheat bran oil and its fractions inhibit human colon cancer cell growth and intestinal tumorigenesis in Apc(min/+) mice. J. Agric. Food Chem., v. 54, p. 9792-9797, 2006.

SCHEPPACH, W.; LUEHRS, H.; MELCHER, R. Antiinflammatory and anticarcinogenic effects of dietary fibre. Clinical Nutrition Supplements, v.1, p.51-58, 2004.

77

SHAMSUDDIN, A. M.; VUCENIK, I.; COLE, K. E.; IP6: a novel anticancer agent. Life Sci., v.61, p.343–354, 1997.

TIAN, Y. & SONG, Y.. Effects of inositol hexaphosphate on proliferation of HT-29 human colon carcinoma cell line. World J. Gastroenterol., v. 12, p. 4137-4142, 2006.

TOPPING, D.L. & CLIFTON, P.M.. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. Physiol. Rev., v. 81, p. 1031-1064, 2001.

ULLAH, A. & SHAMSUDDIN, A.M.. Dose-dependent inhibition of large intestinal cancer by inositol hexaphosphate in F344 rats. Carcinogenesis, v. 11, p. 2219-2222, 1990.

VUCENIK, I. & SHAMSUDDIN, A.M.. Cancer Inhibition by Inositol Hexaphosphate (IP6) and Inositol: From Laboratory to Clinic. Br. J. Nutr., v. 133, p. 3778S-3784S, 2003.

VUCENIK, I. & SHAMSUDDIN, A.M. [3H]-Inositol hexaphosphate (phytic acid) is rapidly absorbed and metabolized by murine and human malignant cells in vitro. J. Nutr., v. 124, p. 861-868, 1994.

R
E
V
I
S
T
A

WATANABE, O.; REDDY, B. S.; WELSBURGER, J. H.; KRITCHEVSKY, D.. Effect of dietary alfalfa, pectin, and wheat bran on azoxymethane- or methylnitrosourea- induced colon carcinogenesis in F344 rats. *J. Natl. Cancer Inst.*, v. 63, p. 141-145, 1979.

WEICKERT, M.O.; PFEIFFER, A.F.. Metabolic effects of dietary fiber consumption and prevention of diabetes. *J. Nutr.*, v. 138, p. 439-442, 2008.

WEISBURGER, J.H.; REDDY, B.S.; WYNDER, E.L.. Colon Cancer: Its epidemiology and experimental production. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, v. 10, p. 2414-2420, 1977.

WILSON, R.B.; HUTCHESON, D.P.; WIDEMAN, L.. Dimethylhydrazine-induced colon tumours in rats fed diets containing beef fat or corn oil with and without wheat bran. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 30, p. 176-181, 1977.

World Health Organization (WHO). Câncer. Folha nº 297. Fev 2006. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/print.html>>. Acessado em: 21 de junho 2008.