



CBPF - CENTRO BRASILEIRO DE PESQUISAS FÍSICAS
Rio de Janeiro

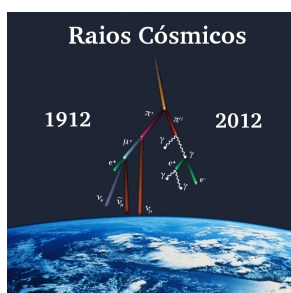
Ciência e Sociedade

CBPF-CS-003/12

fevereiro 2012

**O Consumo Demasiado de Carboidratos, Sementes
(como linhaça e seu óleo), Nozes e Óleos Vegetais Hidrogenados
(Ácidos Graxos Trans) Aliados ao Estresse Favorecem o
Desenvolvimento de Câncer.**

Gerson Silva Paiva & Marcos de Castro Carvalho



Ministério da
**Ciência, Tecnologia
e Inovação**



O consumo demasiado de carboidratos, sementes (como linhaça e seu óleo), nozes e óleos vegetais hidrogenados (ácidos graxos trans) aliados ao estresse favorecem o desenvolvimento de câncer.

Gerson Silva Paiva e Marcos de Castro Carvalho

Departamento de Física Experimental, Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas

Rua Dr. Xavier Sigaud, 150, 22290-180, Rio de Janeiro, Brasil.

RESUMO

Alguns modismos relacionados aos hábitos alimentares principalmente na mídia fazem muitas pessoas na procura de uma alimentação saudável utilizar em sua dieta grandes quantidades de grãos ou óleos que são a princípio milagrosos e sem nenhuma contra indicação, principalmente por ser de origem vegetal e partindo do princípio de que se é natural não faz mal. No entanto estes graxos, conhecidos como graxos essenciais da família do ômega 3 e ômega 6, que está associado ao bem estar do coração e para redução da arteriosclerose, pode acarretar alguns problemas se forem consumidos indiscriminadamente. Analisamos uma vasta literatura sobre o assunto e concluímos que os estudos apontam que o consumo de algumas sementes como a linhaça ou o seu óleo bem como óleo de milho pode estar relacionada com o aumento do risco de desenvolvimento de câncer principalmente de mama e colorretal. A principal causa é o favorecimento do ácido araquidônico através das vias lipoxigenase e cicloxigenase. Estes estão relacionados com a iniciação e promoção do câncer e a proliferação celular e a metástase tumoral.

Palavras-chave: câncer de mama e colorretal; ácido araquidônico; graxos essenciais.

INTRODUÇÃO

Os lipídios são um grupo grande e heterogêneo de substâncias de origem biológica, sendo solúveis em solventes orgânicos e insolúveis em água. Os ácidos graxos naturais são ácidos carboxílicos com cadeias hidrocarbonadas não ramificadas com 4 a 24 átomos de carbono. Aparecem no organismo como componentes de gorduras e lipídios de membrana [7].

O termo ácido graxo poli-insaturado (AGPI) se refere aos ácidos graxos cujas moléculas possuem de 18 a 22 carbonos, e duas ou mais duplas ligações, sendo denominados w ou n. A denominação w ou n diferencia os ácidos graxos em relação à posição da primeira dupla ligação, contada a partir do grupamento metila no final da molécula [8].

Os ácidos graxos essenciais são aqueles que devem ser supridos pela alimentação. Trata-se de ácidos graxos várias vezes insaturados: ácido araquidônico (C20) e os dois C18: ácido linoléico e ácido linolênico [7].

O ácido araquidônico é na verdade uns dos piores inimigos do homem. As fontes de alimentos ricas em ácido araquidônicos são gemas de ovo, miúdos, sementes de linhaça e outras que levam à formação de eicosanóides através das vias da lipoxigenase e cicloxigenase. Diversos polimorfismos foram identificados dependendo do tipo de eicosanóides produzidos estes estão relacionados com a iniciação e promoção do câncer, a proliferação celular e a metástase tumoral [5,6].

Os ácidos graxos essenciais recaem basicamente em 2 classes de ácidos graxos ômega 6 (w6) e ômega 3 (w3). Os graxos ômega 3 não são neutros não faz bem nem mau, mas o ômega 6 podem ser excelente (curar) ou péssimo para o homem dependendo de como for processado pelo organismo.

O ácido graxo da família do w6 principal é o ácido linoléico que é encontrado praticamente em todos os alimentos, quanto mais gordo o alimento maior a concentração de ácido linoléico. O transporte do ácido linoléico para as células são a lipoproteína de baixa densidade (LDL (as mesmas substâncias que transportam o mal colesterol) sem o LDL morreríamos, pois eles são supostamente ruim fazendo aqui uma boa ação.

Após o consumo, o ácido graxo linoléico pode ser oxidado, armazenado em triglicerídeos, incorporado nos fosfolipídeos de membrana ou alongados e desaturados por sistema enzimático microsomal em ácidos graxos mais insaturados [9].

A conversão do ácido linoléico em eicosanóides bons ou ruins se dão na enzima denominada delta-6-desaturase que ativa este ácido linoléico em ácido gama-linoleico (GLA). O GLA raramente é encontrado em alimentos só é encontrado basicamente no leite materno e em pequena quantidade na aveia.

Além da manutenção das membranas, os ácidos graxos poli-insaturados presentes nos fosfolipídios são também precursores da síntese dos eicosanóides [8].

Denominam-se eicosanóides um grupo de substâncias importantíssimas para o homem, sinalizadoras que influenciam como mediadores biologicamente ativos um grande número de processos fisiológicos. Os eicosanóides compõem uma família de substâncias endógenas de biossíntese comum, a partir de ácidos graxos essenciais, com importante perfil farmacológico. Como substâncias de

vida curta, essas agem apenas nas proximidades do seu local de produção [7].

A delta-6-dessaturase só passa a funcionar depois de seis meses de idade, por isso é importante a amamentação infantil, e passa a ser ineficiente com o avanço da idade e cai a praticamente a 1/3 aos 65 anos de idade. Daí as doenças crônicas do envelhecimento como artrite, câncer e problemas cardiovasculares.

Outra forma de reduzir a produção do GLA é uma dieta rica em carboidratos. Outro fator que reduz a delta-6-dessaturase limitando a síntese do GLA é o consumo de grandes quantidades de ácido alfa-linolêico (ALA) que é um ácido graxo ômega 3 encontrado em grandes quantidades em semente de linhaça, óleo de semente de linhaça, milho e nozes.

O ALA é prejudicial para enzimas na produção de eicosanóides [6]. Outro fator prejudicial a produção de eicosanóides é o óleos vegetais hidrogenados que contêm ácidos graxos trans. Uma vez que os eicosanóides reduz a síntese do colesterol no fígado, altos índices de ácidos graxos trans só pode elevar os níveis de colesterol.

Outra forma de reduzir a produção do GLA é o estresse, pois o corpo reage produzindo níveis elevados de adrenalina e cortisol, a primeira desativa a enzima que sintetiza o GLA em bons eicosanóides e a segunda aumenta os níveis de insulina produzindo maus eicosanóides.

O GLA deve ser convertido em outro graxo chamado ácido di-homogama-linolêico (DGLA) e só depois a produção de bons e maus eicosanóides começa a ser feita. Os bons com o PGE1 e outra parte são convertidos por outra enzima denominada delta-5-dessaturase em outro graxo essencial ativado denominado ácido araquidônico.

O excesso do ácido araquidônico é o nosso maior pesadelo biológico, pois produz maus eicosanóides como o tromboxano A₂ (que causa a agregação de plaquetas), o PGE₂ (que gera a dor e deprime o sistema imunológico) e os leucotrienos (que promovem alergias e doenças de pele). São produzidos, a partir de duas classes de enzimas, ciclooxigenases (COX) 1 e 2, e lipoxigenases (LOX) [10]. (Figura 1)

Para não ter ácido araquidônico temos que inibir a atividade da delta-5-dessaturase. O que controla esta enzima é a insulina e o glucagon. Mas há outro graxo importante neste jogo, é o ácido eicosapentaenóico (EPA) da família dos ômega 3. O EPA é importante porque inibe a enzima delta-5-dessaturase que sintetiza o ácido araquidônico, reduzindo os maus eicosanóides. Onde encontro o EPA, nos óleos de peixes de águas frias. O ideal é comer peixes em sua dieta como atum e salmões.

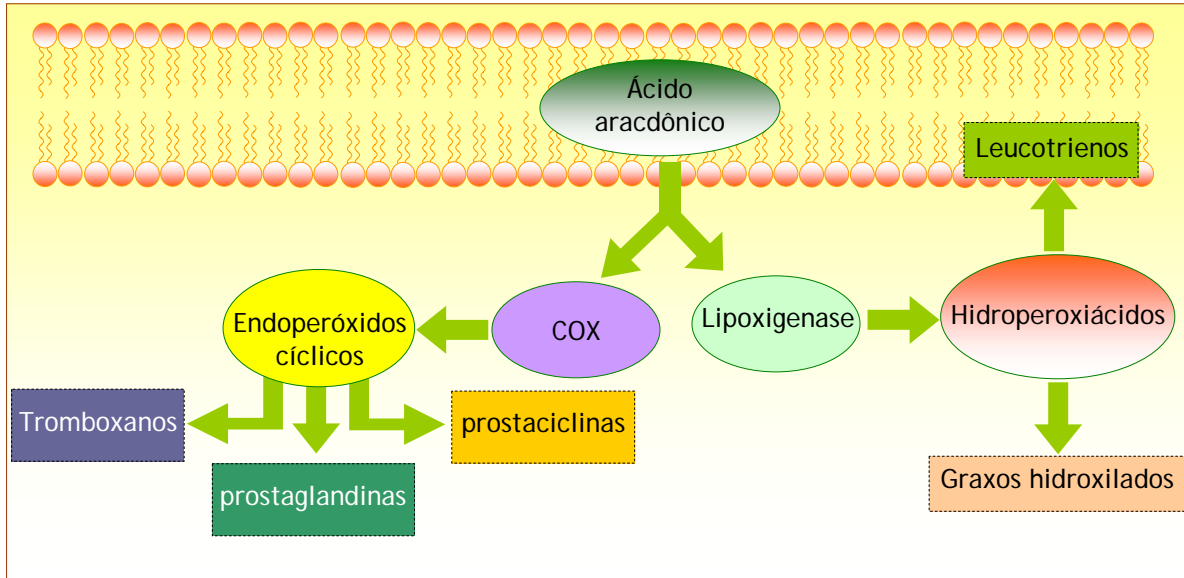


Fig. 1- via metabólica do ácido araquidônico: via da ciclooxigenase (COX, à esquerda) e da lipoxigenase (à direita). Estas vias mostram o perigo que representam o ácido araquidônico ao organismo.

O material de início da síntese dos eicosanóides são os fosfolipídios da membrana celular, que possuem o ácido araquidônico [7], que é o ácido graxo poliinsaturado AGPI disponível em maior proporção para a ação da fosfolipase A2 [11].

A fosfolipase A2 é estimulada por diversos mediadores, tais como: histamina, serotonina, bradicinina e noradrenalina (via β -receptores), e libera AGPIs, que servem como precursores diretos da geração de eicosanóides [11,12].

Para o equilíbrio na produção de eicosanóides derivados do ácido araquidônico e do ácido eicosapentaenóico (EPA), deve existir uma ótima razão entre esses dois ácidos no organismo animal, entretanto essa razão permanece indeterminada para os animais e o homem [8]. Os autores acreditam que suplementos de GLA na dieta devem ser adicionados pelo menos 50 a 100 vezes mais EPA.

Recomenda-se que a ingestão de ácido linoleico não deve exceder 10% do total de calorias [16].

As dietas das populações ocidentais há mais ou menos 100 - 150 anos possuíam uma relação de $w6/w3$ de aproximadamente 1; atualmente essa relação é de 10:1 e, em alguns países, até 25:1 [8]. O ácido linoléico é o AGPI mais abundante na dieta ocidental, com ingestão média de 12 e 17g/dia para mulheres e homens, respectivamente [17]. É provável que uma ingestão de ácido linoleico de 2-3% do total do valor energético da dieta seja suficiente para prevenir a sua deficiência [18].

As produções excessivas de eicosanóides derivados do ácido araquidônico produzem distúrbios inflamatórios, autoimunes e

processo de carcinogênese [11,13]. O PGE₂ suprime o sistema imunológico ao inibir a célula NK de forma a não combater as células cancerosas. As lipoxinas também inibem a ação das células NK. Os leucotrienos ajudam os tumores cancerígenos a usar novos vasos sanguíneos num processo conhecido como angiogênese os graxos hidroxilados promovem a metastatose promovem a sobrevivência e estimulam a proliferação celular, modulam a adesão e mobilidade celular, aumentam a permeabilidade vascular e inflamação, apresentando, deste modo, um importante papel na promoção e crescimento do tumor [10].

DISCUSSÃO

Considerando o mecanismo no qual os ácidos graxos poli-insaturados induzem efeitos genotóxicos, o envolvimento de vários intermediários reativos tem sido proposto. Sabe-se que os radicais hidroxila (OHs) e outras espécies são geradas durante o processo de peroxidação lipídica ou aumentam diretamente a partir da decomposição do ácido linoléico hidroperóxido resultando em problemas de saúde. Esses radicais livres formados podem ser mediadores do processo de dano de biomembranas, enzimas ou outras proteínas e ácidos nucleicos [14].

É estimado que aproximadamente 60 moléculas de ácido linoléico e 200 de ácido araquidônico são consumidas por oxidante que reage à bicamada lipídica. Como essa oxidação desencadeia uma cascata autocatalítica que gera numerosas substâncias genotóxicas, tais como: danos aos lipídios, implicando na integridade do DNA [15].

A dieta pode estar diretamente envolvida na carcinogenicidade através do dano ao DNA. As células de humanos são continuamente expostas a substâncias mutagênicas e condições que rendem dano ao DNA, e está claro que mutações que levam à instabilidade genômica, incluindo a deficiência no reparo ao DNA, podem acarretar em um nítido acúmulo de alterações genéticas [20].

Estudos epidemiológicos apontam para os efeitos do consumo elevado de lipídios sobre a carcinogênese [19,21]. Há uma correlação entre os tipos de ácidos graxos consumidos e a ocorrência de cânceres de diversas etiologias, o processo metastático e a caquexia decorrente do crescimento tumoral. Os ácidos graxos são mais efetivos nos estágios iniciais da carcinogênese, ou imediatamente após a sua manifestação, o que representa as fases de promoção e progressão da neoplasia, respectivamente [22,23].

Estudos experimentais como de estudos epidemiológicos relacionado a um determinado tipo de gordura ingerida, influencia no desenvolvimento e progressão de diversos tipos de câncer [5]. No

processo carcinogênese o ácido alfa-linoléico tem sido considerado como a base na indução e nas metástases de tumores [5,24].

As espécies reativas de oxigênio na peroxidação dos lipídios das membranas celulares é uma lesão biológica diretamente envolvida na etiologia de neoplasias de mama e cólon. Sendo o epitélio do cólon um tecido susceptível à ação das EROs, principalmente de OHs gerados a partir de micro-organismos da flora bacteriana e que atuam como promotores da carcinogênese [22].

Os w-3 e w-6 afetam vários passos do processo de carcinogênese, evitando ou estimulando o efeito causal. Os efeitos podem ser diretos ou indiretos e incluem: Peroxidação das ligações duplas dos AGPIs, levando ao estresse oxidativos gerando espécies reativas que causam dano ao DNA; Formação de eicosanóides ruins derivados do ácido araquidônico; Efeitos sobre a proliferação celular e sobre as vias de transdução de sinais, levando à expressão alterada de genes; Efeito sobre enzimas, como o citocromo P450; Alterações estruturais e funcionais nas membranas celulares, resultando em alterações nos receptores de hormônios e fatores de crescimento, redução da atividade do sistema imunológico ao inibir a célula NK.

A alta ingestão de óleo de milho e outras fontes como linhaça manifesta dramaticamente diferentes efeitos fisiológicos e metabólicos, incluindo: mudanças na microflora intestinal; aumento da concentração de ácidos biliares no lúmen colônico, o que exerce efeitos tóxicos no epitélio; atividades aumentadas da ornitina descarboxilase na mucosa colônica resultando no consequente aumento de poliaminas no epitélio, exacerbando a proliferação celular nas criptas do cólon; e aumento dos níveis de prostaglandinas [25].

O estresse oxidativo e a peroxidação dos AGPI, conduz ao dano macromolecular e interrupção das vias de sinalização, estimulam o desenvolvimento de malignidades, podendo formar promutagênicos. Danos nas membranas celulares devido a peroxidação lipídica mostra-se mutagênico em bactérias e células de mamíferos e carcinogênico em ratos; podendo tais características serem explicadas pela capacidade de reação deste aldeído com proteínas e DNA [15,20].

Um estudo em humanos mostrou que uma alta ingestão de alfa-linoléico aumenta a formação de malonaldeído. Sendo esse marcador relacionado com risco elevado de câncer de mama, próstata e cólon [25].

Dentre 14 amostras de câncer colorretal de humanos, 12 (86%) tinham marcante aumento de RNA mensageiro (RNAm) da COX-2, e que 6 (43%) mostraram níveis significantes de indução do RNAm da COX-2. A expressão da COX-2 não é limitada à inflamação [26]. Diversos tipos de tecidos neoplásicos e pré-neoplásicos têm aumento na expressão da COX-2, com evidências de 50-90% [27,28].

Os eicosanóides, derivados da ciclooxygenase, tanto em homens como em animais, está associado ao câncer de cólon em humanos, onde a

expressão da COX-2 sempre está aumentada e sua inibição, a partir de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) [29,30].

O polimorfismo na LOX-5 são associados com risco diminuído para câncer de cólon em caucasianos, mas não em africanos e americanos [6].

Experimentos em animais indicaram que uma quantidade mínima de ácido linoleico é suficiente para promover o crescimento de tumores artificialmente induzidos em roedores [18]. A injeção de 1 ml de ácido linoléico em coelhos leva ao óbito em alguns minutos.

Dietas contendo óleo de milho e o consumo demasiado de linhaça parecem aumentar a tumorigênese em ratos, embora o óleo de peixe reduza a carcinogênese [31].

Mudanças no conteúdo de ácido graxo na mucosa de câncer com características secretórias (adenocarcinoma) foram verificadas em um estudo espanhol [32]. Neste estudo, 22 pacientes (16 homens e 6 mulheres) com câncer colorretal, 27 com pólipus (adenoma) esporádico (22 homens e 5 mulheres) e 12 pacientes controle (6 homens e 6 mulheres) com cólon saudável foram examinados. Foi verificada uma baixa concentração de ácido linoléico nos fosfolípidos plasmáticos de pacientes com câncer, comparando-se aos pacientes controle.

Estudos de câncer colorretal, envolvendo 5.287 pacientes-casos e 10.478 indivíduos-controle, de diversas populações e com diferentes riscos e dietas, verificou-se não haver evidência de risco aumentado com nenhuma variável de gordura dietética ingerida [32].

A existência de uma relação causal entre alta ingestão de graxos essenciais e o risco aumentado de câncer tem sido controversa, em consequência em parte pela falta de consenso nos mecanismos de ação AGPIs em células de mamíferos.

CONCLUSÕES

Não há dúvidas que um dos fatores de risco para o câncer principalmente de cólon e reto é a dieta. Dentre os componentes da dieta, o lipídio vem tendo especial atenção.

Os AGPIs, por serem essenciais, são indispensáveis na alimentação, mas o consumo excessivo deve ter cautela. Uma alta relação entre w-6/w-3 vem sendo investigada como participante do processo de carcinogênese, principalmente nos estágios mais iniciais. O ácido alfa-linoléico encontrado em grande quantidade na linhaça e nozes está relacionada a alta quantidade do ácido araquidônico que é indesejável para um bom funcionamento orgânico do homem.

Os lipídios, especificamente os ácidos graxos w-6, podem ser coadjuvantes no processo de carcinogênese a partir da produção de eicosanóides ruins, derivados das vias da lipoxigenase e ciclooxigenase; da formação de radicais livres e outros compostos

reativos liberados de uma intensa peroxidação lipídica que podem causar danos ao DNA.

Os w-3 tem um importante papel na supressão da ciclooxigenase, principalmente o EPA o que bloqueia a formação dos eicosanoides pró-inflamatórios.

As evidências do que alguns AGPIs como alfa-linoléicos o existem, no entanto, mais estudos são necessários de modo a estabelecerem melhor o papel dos graxos essenciais na gênese tumoral.

LEITURA COMPLEMENTAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*.2001;94(2):153-6.
2. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2008: incidência de câncer no Brasil.[monografia na Internet].Rio de Janeiro (Brasil): Instituto Nacional de Câncer; 2008. [citado em 2009 mar 12]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008>.
3. Garófolo A, Avesani CM, Camargo KG, Barros ME, Silva SRJ, Taddei JAAC, et al. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. *Rev Nutrição*. 2004;17(4):491-505.
4. Shureiqi I, Wojno KJ, Poore JA, Reddy RG, Moussalli MJ, Spindler SA. Decreased 13-S-hydroxyoctadecadienoic acid levels and 15-lipoxygenase-1 expression in human colon cancers. *Carcinogenesis*. 1999;20(10):1985-95.
5. Barstch H, Nair J, Owen RW. Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectum: emerging evidence for their role as risk modifiers. *Carcinogenesis*.1999;20(12):2209-18.
6. Goodman JE, Bowman ED, Chanock SJ, Alberg AJ, Harris CC. Arachidonate lipoxxygenase (ALOX) and cyclooxygenase (COX) polymorphisms and colon cancer risk. *Carcinogenesis*. 2004;25(12):2467-72. Epub 2004 Aug 12.
7. Koolman J, Rohm KH. Bioquímica: texto e atlas. Porto Alegre: Artmed; 2005.
8. Sant'Ana LS. Mecanismos bioquímicos envolvidos na digestão, absorção e metabolismo dos ácidos graxos ômega. *Rev Bras Promoção Saúde*. 2004;17(4):211-6.

9. Whelan J, McEntee MF. Dietary (n-6) PUFA and intestinal tumorigenesis. *J Nutr.* 2004;134 Suppl 12:S3421-6.
10. Nathoo N, Barnett GH, Golubic M. The eicosanoid cascade: possible role in gliomas and meningiomas. *J Clin Pathol.* 2004;57(1):6-13.
11. Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC. Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença. 9a ed. São Paulo: Manole; 2003.
12. Silbernagl S, Lang S. Fisiopatologia: texto e atlas. Porto Alegre: Artmed; 2006.
13. Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science.* 2001;294(5548):1871-5.
14. de Kok TM, ten Vaarwerk F, Zwingman I, van Maanen JM, Kleinjans JC. Peroxidation of linoleic, arachidonic and oleic acid in relation to the induction of oxidative DNA damage and cytogenetic effects. *Carcinogenesis.* 1994;15(7):1399-404.
15. Loureiro APM, Mascio P, Marisa H. G. Medeiros MHG. Formação de adutos exocíclicos com bases de DNA: implicações em mutagênese e carcinogênese. *Química Nova.* 2002;25(5):777-93.
16. Eritsland J. Safety considerations of polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 2000;71 Suppl 1:S197-201.
17. Food and Nutrition Board; Institute of Medicine, organizations. Dietary reference intakes: energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids: parts 1 and 2. Washington (DC): The National Academies Press; 2002.
18. Zock PL, Katan MB. Linoleic acid intake and cancer risk: a review and meta analysis. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(1):142-53. Comment in: *Am J Clin Nutr.* 1998;68(1):5-7.
19. Sugimura T, Nagao M, Wakabayashi K. Carcinogenicity of food mutagens. *Environ Health Perspect.* 1996;104 Suppl 3:S429-33.
20. Woutersen RA, Appel MJ, van Garderen-Hoetmer A, Wijnands MV. Dietary fat and carcinogenesis. *Mutat Res.* 1999;443(1-2):111-27.
21. Curi R, Pompéia C, Miyasaka CK, Procópio J. Entendendo a gordura: os ácidos graxos. São Paulo: Manole; 2002.

22. Rose DP. Dietary fatty acids and cancer. *Am J Clin Nutr.* 1997;66 Suppl 4:S998-1003.
23. Singh J, Hamid R, Reddy BS. Dietary fat and colon cancer: Modulating effect of types and amount of dietary fat on ras-p21 function during promotion and progression stages of colon cancer. *Cancer Res.* 1997;57(2):253-8.
24. Nair J, Vaca CE, Velic I, Mutanen M, Valsta LM, Bartsch H. High dietary w-6 polyunsaturated fatty acids drastically increase the formation of etheno-DNA base adducts in white blood cells of female subjects. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev.* 1997;6(8):597-601.
25. Fritzpatrick FA, Soberman R. Regulated formation of eicosanoids. *J Clin Invest.* 2001;107(11):1347-51.
26. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and carcinomas. *Gastroenterology.* 1994;107(4):1183-8.
27. Nasir A, Fernandez PM, Chughtai OR, Kaiser HE. COX2, NSAIDs and human neoplasia. Part I: colorectal neoplasms. *In Vivo.* 2002;16(6):501-9.
28. Tapiero H, Ba GN, Couvreur P, Tew KD. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) and eicosanoids in human health and pathologies. *Biomed Pharmacother.* 2002;56(5):215-22.
29. Cibeir GH, Guaragna RM. Lipídio: fator de risco e prevenção do câncer de mama. *Rev Nutr.* 2006;19(1):65-75.
30. Fernández-Bañares F, Esteve M, Navarro E, Cabré E, Boix J, Abad-Lacruz A, et al. Changes of the mucosal n-6 fatty acids status occur early in the colorectal adenoma- carcinoma sequence. *Gut.* 1996;38(2):254-9.
31. Howe GR, Aronson KJ, Benito E, Castelleto R, Cornée J, Duffy S, Gallagher RP. The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *Cancer causes control.* 1997;8(2):215-28.
32. Kojima M, Wakai K, Tokudome S, Suzuki K, Tamakoshi K, Watanabe Y. Serum levels of polyunsaturated fatty acids and risk of colorectal cancer: a prospective study. *Am J Epidemiol.* 2005;161(5):462-71.

33. Lin J, Zhang SM, Cook NR, Lee IM, Buring JE. Dietary fat and fatty acids and risk of colorectal cancer in women. *Am J Epidemiol.* 2004;160(10):1011-22.

Pedidos de cópias desta publicação devem ser enviados aos autores ou ao:

Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas
Área de Publicações
Rua Dr. Xavier Sigaud, 150 – 4^o andar
22290-180 – Rio de Janeiro, RJ
Brasil
E-mail: socorro@cbpf.br/valeria@cbpf.br
http://www.biblioteca.cbpf.br/index_2.html

Requests for copies of these reports should be addressed to:

Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas
Área de Publicações
Rua Dr. Xavier Sigaud, 150 – 4^o andar
22290-180 – Rio de Janeiro, RJ
Brazil
E-mail: socorro@cbpf.br/valeria@cbpf.br
http://www.biblioteca.cbpf.br/index_2.html