

RELAÇÕES GENÉTICAS E MEDIDAS SOCIOEDUCATIVAS PARA A PREVENÇÃO DOS CARCINOMAS MAMÁRIOS

Mônica Marin Zeitune

Biomédica, Pedagoga e Especialista em Biologia. Programa de Pós-graduação em Tecnologias Aplicadas ao Ensino de Biologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás - UFG

Joana Cristina Neves de Menezes Faria

Bióloga e Docente do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás - IFG, Campus: Aparecida de Goiânia - GO.

Aline Helena da Silva Cruz

Bióloga Geneticista. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo - USP

Angela Adamski da Silva Reis

Biomédica e Docente do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás - UFG

Rodrigo da Silva Santos

Biólogo e Docente Orientador do Programa de Pós-graduação em Tecnologias Aplicadas ao Ensino de Biologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Goiás - UFG e Biólogo Geneticista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo - USP. E-mail: rdssantos@gmail.com

RESUMO: O câncer é uma enfermidade de caráter genético que pode ser hereditária ou adquirida. O carcinoma de mama provoca alta morbidade e mortalidade, sendo o segundo tipo de câncer que mais acomete mulheres no Brasil. As lesões de mama predominam no sexo feminino e, apesar do câncer de mama no homem ser de ocorrência rara, estima-se que 1,0% do total dos casos de câncer mamário sejam diagnosticados em homens. Os fatores de risco para o carcinoma de mama envolvem histórico familiar, fatores hormonais e reprodutivos, estilo de vida e fatores ambientais. A história familiar pode ser encontrada em 5 - 10% dos casos de câncer de mama e mutações em genes como o BRCA1 e BRCA2 apresentam alta penetrância. Mutações nesses genes seriam responsáveis por parte dos casos familiares precoces de câncer de mama em mulheres, além de estarem associados a um risco aumentado do câncer de mama e de próstata em homens e de câncer ovariano e pancreático. Diante do exposto, o presente trabalho faz uma revisão da literatura e apresenta recomendações técnicas referentes à prevenção primária, à detecção precoce e ao diagnóstico do carcinoma mamário. Complementada por uma cartilha desenvolvida exclusivamente com informações atuais e relevantes, ou seja, medidas socioeducativas para a conscientização das mulheres quanto à necessidade da realização do autoexame da mama, à prevenção do câncer de mama e ao diagnóstico precoce desta doença.

PALAVRAS-CHAVE: Mutação; Câncer de Mama; Genes BRCA; Prevenção.

GENETIC RELATIONSHIPS AND SOCIAL AND EDUCATIONAL INTERVENTIONS FOR THE PREVENTION OF BREAST CARCINOMAS

ABSTRACT: Cancer is a genetic illness which may be hereditary or acquired. Breast cancer causes high morbidity and mortality rates, coming second in Brazilian women. Breast lesions predominate in females although in males, rather rare, it reaches 1.0%. Risk factors for breast carcinoma involve family history, hormonal and reproductive factors, life style and environmental factors. Family history accounts for 5 – 10% of breast cancer cases, whilst gene mutations such as BRCA1 and BRCA2 are widespread. Gene mutations cause part of the early family cases of breast cancer in females and are associated with risk increase of breast and prostate cancer in males and ovary and pancreatic in females. Current research reviews the literature on the subject and makes technical recommendations for primary prevention, early detection and diagnosis of breast carcinoma. The above is supplemented by a booklet with current relevant information, or rather, social and educational measures for conscience-raising in females with regard to self examination, breast cancer prevention and the early diagnosis of

the disease

KEY WORDS: Breast Cancer; Genes BRCA; Mutation; Prevention.

INTRODUÇÃO

O nosso organismo é constituído de trilhões de células, que se reproduzem pelo processo de divisão celular. Este é um processo ordenado e controlado, responsável pela formação, crescimento e regeneração de tecidos saudáveis do corpo. Algumas vezes, no entanto, as células perdem a capacidade de limitar e comandar seu próprio crescimento, passando, então, a se multiplicarem muito rapidamente e de maneira aleatória e desordenada, formando nódulos (COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2001).

Portanto, o câncer é uma enfermidade de caráter genético, que se produz ao serem eliminadas as restrições que limitam a divisão celular em células de tecidos já diferenciados e, na maioria dos casos, é uma enfermidade adquirida e, com frequência, de caráter irreversível. Esta enfermidade surge por causa de alterações no DNA (ácido desoxirribonucléico), que resultam na proliferação incontrolável de células. A maioria dessas alterações envolve modificações na sequência de nucleotídeos que formam o DNA, modificações sequenciais, que podem surgir como consequência de erros de replicação aleatórios, exposição a carcinógenos ou a processos defeituosos de reparo do DNA (COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2001).

O carcinoma de mama provoca alta morbidade e mortalidade, sendo o segundo tipo de câncer que mais acomete mulheres no Brasil, após o carcinoma de pele não melanoma, com a estimativa de 49.240 novos casos diagnosticados em 2010. Sendo a incidência global do câncer de mama menor em mulheres negras. (INCA, 2012). Aproximadamente 49.000 novos casos de câncer de mama feminino são diagnosticados anualmente, com cerca de 10.000 óbitos. Embora homens possam apresentar esse tipo de câncer, a doença é, pelo menos, 100 a 150 vezes mais frequente entre as mulheres (AMENDOLA; VIEIRA, 2005).

As lesões de mama predominam no sexo feminino por possuir uma estrutura mamária mais complexa,

volume mamário maior e extrema sensibilidade às influências endócrinas, que predispõem esse órgão a diversas condições patológicas (COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2001). Já o câncer de mama no homem é de ocorrência rara e, por este motivo, pouco estudada: estima-se que, para cada 100 novos casos de câncer mamário feminino, apenas um caso, ou menos, de câncer masculino será encontrado, correspondendo a 0,8% até 1,0% do total dos casos de câncer mamário. A taxa de mortalidade para os casos de câncer mamário é de aproximadamente 400 casos por ano (LEME; SOUZA, 2006).

Leme e Souza (2006) ainda destacam o fato de que, apesar da raridade da doença, as publicações mostram que a incidência desta neoplasia vem aumentando em indivíduos do sexo masculino. O diagnóstico no homem ocorre mais tarde, em torno dos 60 anos; ou seja, aproximadamente dez anos mais tarde do que a idade média em que ocorrem tais diagnósticos para as mulheres. Outro dado importante é que o tempo decorrido entre os primeiros sinais e sintomas da doença, até a procura de atendimento médico, é mais demorado do que no caso das mulheres.

Os fatores de risco para o carcinoma de mama compreendem fatores internos, de predisposição hereditária ou dependendo da constituição hormonal, e fatores externos/fatores ambientais, constituídos pelos agentes físico, químico e biológico capazes de causar ao genoma, sejam eles relacionados com o estilo de vida, à vida reprodutiva ou a outros fatores que possam favorecer o desenvolvimento do carcinoma (AMENDOLA; VIEIRA, 2005).

Os principais fatores de risco identificados em pacientes diagnosticados com câncer de mama são: antecedente familiar, insuficiência hepática por causas diversas, incluindo alcoolismo e doenças endêmicas, tratamentos hormonais prolongados, tumores de testículo, orquite, traumas testiculares, tumores de próstata, obesidade, alterações do cariótipo (Síndrome de Klinefelter), assim como a presença de ginecomastia. Esta última, apesar de não ser considerado isoladamente um fator de risco para o câncer de mama em homens, apresenta frequente associação com a mesma (LEME; SOUZA, 2006).

Um estudo realizado por Salehi et al. (2008) indica como os fatores principais: história familiar, fatores

hormonais e reprodutivos, estilo de vida e fatores ambientais. A história familiar pode ser encontrada em 5 - 10% dos casos de câncer de mama e mutações em genes como o BRCA1 e BRCA2 apresentam alta penetrância.

A história familiar da doença é, sem dúvida alguma, um fator epidemiológico de risco bem conhecido. Como dito, 5 a 10% de todos os casos de câncer de mama estão relacionados à herança de mutações genéticas, tendo como características a instalação da doença em mulheres jovens. Além disso, a análise do histórico familiar revela frequentemente à existência de vários outros casos da doença com características peculiares. Entre essas características podemos citar a existência de: parentes afetados em três gerações sucessivas; dois ou mais parentes de primeiro grau com diagnóstico da doença no período da pré-menopausa; casos de câncer de mama bilateral e casos de câncer de mama em homens. A ocorrência de pelo menos uma dessas características, num mesmo agrupamento familiar, sugere a existência de um componente genético hereditário que predispõe à doença. (AMENDOLA; VIEIRA, 2005).

Os cientistas descobriram dois genes específicos que, quando mutados, são importantes no desenvolvimento do câncer de mama. São chamados BRCA1 e BRCA2. Muitas vezes as mutações ocorrem nos genes BRCA1 e BRCA2, implicando um elevado risco de desenvolver a doença, sendo a metade dos casos antes do 50 anos de idade. Entretanto, observa-se que somente uma em cada 1000 mulheres apresenta este padrão de mutação (THULER, 2003).

O primeiro gene de predisposição ao câncer de mama, BRCA1, foi mapeado no braço longo do cromossomo 17, a partir de análises de ligação envolvendo famílias com numerosos casos de câncer de mama, sendo caracterizados quatro anos mais tarde, em 1994. BRCA1 (*breast cancer 1*) é um gene humano que pertence à classe de genes conhecida como genes supressores de tumor, que regula o ciclo celular e previnem a proliferação descontrolada. Algumas variações do BRCA1 levam ao risco aumentado de câncer de mama (AMENDOLA; VIEIRA, 2005).

O BRCA1, quando mutado é capaz de produzir alto risco (talvez até 85% ao longo da vida) de câncer de

mama. Cerca de 1/500 mulheres carregam uma mutação BRCA1 na linhagem germinativa, com frequência dando origem a uma história familiar consistente. Homens com mutações BRCA1 podem ter um aumento modesto no risco de câncer de próstata. (MACHNIEWICZ; FAUCZ, 2003).

No ano seguinte, BRCA2, o segundo gene de susceptibilidade ao câncer de mama, foi mapeado no braço curto do cromossomo 138 e posteriormente caracterizado (AMENDOLA; VIEIRA, 2005). Mutações no BRCA2 também conferem alto risco de câncer de mama e um risco um pouco menor de câncer ovariano; em homens, essas mutações também os tornam propensos ao desenvolvimento de câncer de mama. Estima-se que a frequência das mutações BRCA2 seja metade da frequência do BRCA1. (MACHNIEWICZ; FAUCZ, 2003; PAULA et al., 2010).

Schutte et al. (1995) identificaram um gene na região 13q12-q13, com seis mutações diferentes em famílias com câncer de mama e o identificou como BRCA2. Mutações nesse gene seriam responsáveis por aproximadamente 35% dos casos familiares precoces de câncer de mama. Estão ainda associados a um risco aumentado do câncer de mama e de próstata em homens e de câncer ovariano e pancreático.

Estes dois genes associados a outras proteínas desencadeiam a doença que mais mata mulheres. Portanto, para que se tenha uma avaliação precisa do risco de desenvolver um câncer é necessário que se obtenha a história do paciente, uma genealogia do câncer precisa, onde é possível confirmar os tipos de cânceres através de documentos hospitalares e exames (MACHNIEWICZ; FAUCZ, 2003).

Os diferentes tipos de câncer de mama, quando são diagnosticados e confirmados com exame laboratorial, são classificados conforme o seu tamanho e presença de metástases nos linfonodos e a distância. Esta classificação foi criada para que o médico possa saber indicar qual o tratamento mais adequado para o paciente (BRAUNWALD et al., 1998).

Os conhecimentos adquiridos a partir dos estudos dos genes BRCA tiveram um considerável impacto no manejo de famílias de alto risco para o câncer de mama e ovário. Cerca de 10% dos cânceres de mama podem

ser associados a mutações na linhagem germinativa. Esta área tem sofrido uma elevação notável com a identificação de genes responsáveis por casos em famílias (BATES; HOCKELMAN, 1982; AMENDOLA; VIEIRA, 2005).

Os avanços na área da biologia molecular e da genética nas últimas décadas permitiram o estabelecimento de uma correlação direta entre a presença de mutações germinativas em genes de susceptibilidade e o desenvolvimento de câncer. A heterogeneidade genética do câncer de mama familiar é bem conhecida e uma parcela significativa da doença está associada à herança de mutações altamente penetrantes nos genes BRCA, cujo impacto é influenciado por outros fatores, como o tipo e a posição da mutação, história reprodutiva e a exposição exógena a fatores carcinogênicos (MACHNIEWICZ; FAUCZ, 2003; AMENDOLA; VIEIRA, 2005; PAULA et al., 2010).

O controle de câncer de mama deve priorizar a prevenção e a detecção precoce da doença. A prevenção não deve só priorizar os fatores de risco associados ao câncer de mama que podem ser evitados, como: a exposição à radiação ionizante em altas doses, exposição a pesticidas organoclorados, ao tabagismo e à obesidade na pós-menopausa. O controle do câncer também deve dar uma atenção especial aos fatores que não podem ser alterados, como: idade acima de 50 anos, histórico familiar da doença, especialmente com mãe ou irmã, não ter filhos, primeira menstruação precoce, menopausa tardia, exposição excessiva a hormônios, primeira gestação após os 30 anos, alta densidade mamária, mutações genéticas BRCA1 e BRCA2 (MACHNIEWICZ; FAUCZ, 2003; MELO; SOUZA, 2012).

Nesse sentido, a detecção precoce do câncer de mama pode ser realizada pelo rastreamento de fatores de risco e adoção de medidas socioeducativas. Para que ocorra o diagnóstico precoce é necessário sempre o acompanhamento clínico do médico, autoexame e exames de rotinas, pois há evidências de que o diagnóstico precoce através do exame clínico e o rastreamento mamográfico reduzem o número de mortes por este câncer. Além disso, como descrito por Melo & Souza em 2012, apesar do empenho da ciência e das regulamentações governamentais, ainda não estão viabilizados o eficiente rastreamento, o acesso e a adesão às preconizações para

a prevenção secundária. Esta assertiva sustenta-se no aumento dos casos novos previstos nas estimativas anuais e início tardio do tratamento. Não é possível afirmar hoje se as mulheres não adotam as práticas preventivas e não procuram os serviços ou, se não lhes é facilitado o acesso, por variadas dificuldades, e evidencia a importância de aclarar as questões ainda obscuras.

Sendo assim, o presente trabalho busca apresentar medidas socioeducativas para a prevenção do câncer de mama, através da construção de uma cartilha informativa, fortalecendo o enfoque da ação integral da mulher, evidenciando a relação genética entre os genes BRCA1 e BRCA2, demonstrando, assim, uma orientação genética e avaliação dos riscos que estão associados à progressão da doença e que são importantes para a prevenção dos carcinomas mamários.

2 METODOLOGIA

Com a finalidade de orientar a população feminina sobre a importância da realização do autoexame de mama, exames médicos anuais de rotina e exame genético, pois o câncer de mama, quando descoberto precoce, apresenta grandes chances de cura e, utilizando as informações científicas obtidas em banco de dados, desenvolvemos uma cartilha de orientação e prevenção do câncer de mama.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 RELAÇÕES GENÉTICAS DO BRCA1 E BRCA2

Com a identificação dos dois principais genes responsáveis pelo câncer de mama hereditário, o BRCA1 e o BRCA2, a genética deu um grande salto em busca da cura de doenças que são estritamente comuns e que mais matam mulheres.

Os conhecimentos adquiridos a partir dos estudos dos genes BRCA tiveram um considerável impacto no manejo de famílias de alto risco para o câncer de mama. Em muitas populações, algumas mutações tornam-se

mais frequentes devido ao efeito fundador. Uma das populações que teve suas mutações amplamente estudadas foi o de Judeus Askenazi, onde se afirma que cerca de 2% da população leva mutações em BRCA1 e BRCA2, o que confere um risco aumentado de câncer de mama, ovário e próstata (MACHNIEWICZ; FAUCZ, 2003).

A identificação de portadoras de mutação BRCA1 está limitada a um número contado de laboratórios, com acesso para raras famílias, na qual a análise de vários parentes oferece informações suficientes para identificar carreadores com um alto grau de certeza. A atenção deve ser voltada para os riscos sociais do teste genético como potencial perda de seguro, estigmatização e discriminação do empregado (PAULA et al., 2010).

O rastreamento para a mutação BRCA1 é provavelmente o primeiro teste pré-sintomático que terá lugar na prática clínica geral e um sucesso ou falha desses esforços trará um grande impacto no futuro deste campo, com todo o seu potencial para o avanço da medicina preventiva, evitando doenças e reduzindo os custos da saúde. Tem-se a esperança de que, com o rastreamento genético, a suscetibilidade ao câncer de mama e muitas armadilhas possam ser evitadas. Com todos os avanços e opções de tratamento, a prevenção ainda é muito eficaz (PAULA et al., 2010).

3.2 MEDIDAS SOCIOEDUCATIVAS

Logo, entre as possíveis recomendações para a população em geral está o estímulo a hábitos saudáveis, o que inclui não fumar, manter uma alimentação equilibrada, ingerir bebidas alcoólicas com moderação e manter o peso ideal. Acrescenta-se a isso cuidados nos ambientes de trabalho, sobretudo no que diz respeito à exposição à radiação iônica e a pesticidas. Além dos exames de rotina, já que o nível de evidência científica permite concluir que a recomendação de mamografia acompanhada de exame clínico das mamas, a cada um ou dois anos, nas mulheres entre 50 e 69 anos, reduz a mortalidade por câncer de mama (PAULA et al., 2010; INCA, 2012).

Como medida preventiva foi desenvolvida uma cartilha informativa (Figura 01 e 02) para ser distribuída nas unidades básicas de saúde, instituições educacionais e outros locais públicos, alertando sobre a importância

da prevenção do câncer de mama.



Figura 1. Cartilha Informativa sobre prevenção do câncer de mama. A imagem corresponde à capa da cartilha sendo o lado esquerdo a última página da cartilha e o lado direito a frente, permitindo que a cartilha seja dobrada ao meio.



Figura 2. Cartilha Informativa sobre prevenção do câncer de mama. A imagem corresponde à parte interna da cartilha sendo o lado esquerdo o verso da capa, permitindo que a cartilha seja dobrada ao meio e impressa frente e verso com perfeição.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer ocorre em consequência de alterações no DNA, que resulta na proliferação incontrolável de célula, sendo que, na maioria dessas alterações, abrange alterações sequenciais do DNA. Essas alterações ocorrem em consequências de erros de replicação aleatórios, exposição a carcinógenos ou a processos defeituosos de reparo do DNA (COTRAN et al., 2001).

O câncer de mama é a primeira causa de mortalidade por câncer entre as mulheres brasileiras e constitui

se num problema de saúde pública por ser a neoplasia maligna de maior incidência na população feminina em casos raros também na população masculina. A detecção precoce da neoplasia e os diagnósticos histológicos precisos são necessários para um tratamento adequado e eficiente. O câncer de mama genético incide, geralmente, em mulheres jovens, antes dos 50 anos de idade (PAULA et al., 2010; INCA, 2012).

O estágio em que a doença é identificada e quando o tratamento é iniciado irá interferir na opção pelas terapêuticas, mais ou menos agressivas e nos resultados alcançados. A tentativa, para além do enfoque biológico, abrange a redução do comprometimento emocional e do custo econômico e social, na medida em que permite o uso de procedimentos mais conservadores e menos mutiladores, que se refletem nas atividades laborais destas mulheres e no ônus do seu custeio (MELO; SOUZA, 2012).

A ocorrência de mais de dois casos em uma família de mulheres jovens sugere a hereditariedade da doença e possível existência de uma mutação genética. Além disso, esses tumores costumam ser bilaterais, com possibilidade de ocorrência nas duas mamas do indivíduo acometido com a doença (AMENDOLA; VIEIRA, 2005).

Com a identificação dos genes responsáveis pelo câncer de mama hereditário, o BRCA1 e o BRCA2, estudos demonstraram que a maioria das mulheres que tem câncer de mama não tem mutação herdada do gene BRCA1 ou BRCA2, tratando-se de câncer de mama esporádico; portanto, todas as mulheres devem ser triadas com autoexame das mamas, mamografias de rotina e exames clínicos das mamas (PAULA et al., 2010).

Portanto, este trabalho torna-se relevante por apresentar medidas socioeducativas para a prevenção do câncer de mama. Pois, como o tratamento depende de características clínicas e patológicas do tumor, assim como do estado de saúde do paciente, deve existir uma conscientização entre as mulheres de terem hábitos saudáveis, como boa alimentação, não fazer uso de bebidas alcoólicas, não fumar, evitar a obesidade, realizar o autoexame e procurar atendimento médico para realização de exames complementares pelo menos uma vez ao ano.

A cartilha desenvolvida neste trabalho apresenta informações atuais e relevantes para a conscientização

das mulheres quanto à necessidade da realização do autoexame da mama. A linguagem apresentada na cartilha também possibilita sua ampla utilização em diferentes faixas etárias, que, apesar de ser direcionada para as mulheres e ter cores que as atrai, também pode e deve ser lida por homens, para que estes também conscientizem as mulheres do seu círculo de convivência. A partir deste trabalho, visa-se ainda a construção de uma cartilha voltada para os homens, pois, independente do sexo, a descoberta do câncer de mama precocemente, e de qualquer outro câncer, tem possibilitado tratamentos mais eficazes e evitado a morte de muitos indivíduos acometidos com a doença.

5 AGRADECIMENTOS

Ao Fundo Nacional de Desenvolvimento da Educação (FNDE), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Universidade Aberta do Brasil (UAB).

REFERÊNCIAS

- AMENDOLA, L. C. B.; VIEIRA, R. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 51, n. 4, p. 325-330, 2005.
- BATES, B.; HOCKELMAN, R. A. *Propedêutica médica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1982.
- BRAUNWALD, E. et al. *Medicina interna de Harrison*. 14. ed. [s.l.]: McGrawhill, 1998.
- COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. *Patologia estrutural e funcional*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER - INCA. **Dados sobre a incidência de câncer no Brasil**. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa>>. Acesso em: 15 abr. 2012.

LEME, L. H. S.; SOUZA, G. A. Câncer de mama em homens: aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. **Revista de Ciências Médicas**, Campinas, v. 15, n. 5, 391-398, 2006.

MACHNIEWICZ, P. H.; FAUCZ, F. R. Associação de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2. **Revista Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento**. v. 31, 2003.

MELO, M. C. S. C.; SOUZA, I. E. O. Ambiguidade - modo de ser da mulher na prevenção secundária do câncer de mama. **Revista de Enfermagem da Escola. Anna Nery**, v. 16, n. 1, 2012.

PAULA, L. B. et al. Os genes BRCA1 e BRCA2 e suas relações genéticas na predisposição aos carcinomas mamários hereditários e esporádicos. **Revista Estudos (Goiânia)**, v. 37, n. 11-12, p. 837-850, 2010.

SALEHI, F. et al. Review of the etiology of breast cancer with special attention to organochlorines as potential endocrine disruptors. **Journal of Toxicology and Environmental Health**, v. 11, n. 3-4, p. 276-300, 2008.

SCHUTTE, M. et al. Identification by representational difference analysis of a homozygous deletion in pancreatic carcinoma that lies with the BRCA2 region. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. v. 92, p. 5950-5954, 1995.

THULER, L. C. Considerações sobre a prevenção do câncer de mama feminino. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 49, n. 4, p. 227-238, 2003.

Recebido em: 15 de outubro de 2012

Aceito em: 17 de março de 2013