

Consumo de alimentos de origem animal e câncer de boca e orofaringe

Tatiana Natasha Toporcov,¹ Maria Gabriela Haye Biazevic,¹
Lígia Drovandi Braga Rotundo,² Fabiana Paula de Andrade,²
Marcos Brasilino de Carvalho,³ Rosana Sarmiento Brasileiro,³
Luiz Paulo Kowalski⁴ e Jose Leopoldo Ferreira Antunes¹

Como citar Toporcov TN, Biazevic MGH, Rotundo LDB, Andrade FP, Carvalho MB, Brasileiro RS, et al. Consumo de alimentos de origem animal e câncer de boca e orofaringe. Rev Panam Salud Publica. 2012;32(3):185-91.

RESUMO

Objetivo. Avaliar a relação entre alimentos de origem animal e câncer de boca e orofaringe.

Métodos. Estudo caso-controle, de base hospitalar, pareado por sexo e idade (± 5 anos) com a coleta de dados realizada entre julho de 2006 e junho de 2008. A amostra foi composta por 296 pacientes com câncer de boca e orofaringe e 296 pacientes sem histórico de câncer atendidos em quatro hospitais da cidade de São Paulo (SP), Brasil. Foi aplicado um questionário semiestruturado, para a coleta de dados relativos à condição socioeconômica e aos hábitos deletérios (tabaco e bebidas alcoólicas). Para avaliação do consumo alimentar, utilizou-se um questionário de frequência alimentar qualitativo. A análise se deu por meio de modelos de regressão logística multivariada, que consideraram a hierarquia existente entre as características estudadas.

Resultados. Entre os alimentos de origem animal, o consumo frequente de carne bovina (OR = 2,73; IC95% = 1,27-5,87; $P < 0,001$), bacon (OR = 2,48; IC95% = 1,30-4,74; $P < 0,001$) e ovos (OR = 3,04; IC95% = 1,51-6,15; $P < 0,001$) estava relacionado ao aumento no risco de câncer de boca e orofaringe, tanto na análise univariada quanto na multivariada. Entre os laticínios, o leite apresentou efeito protetor contra a doença (OR = 0,41; IC95% = 0,21-0,82; $P < 0,001$).

Conclusões. O presente estudo sustenta a hipótese de que alimentos de origem animal podem estar relacionados à etiologia do câncer de boca e orofaringe. Essa informação pode orientar políticas preventivas contra a doença, gerando benefícios para a saúde pública.

Palavras-chave

Epidemiologia; orofaringe; neoplasias bucais; alimentação; Brasil.

Anualmente, são estimados cerca de 263.900 novos casos de câncer de cavidade bucal no mundo (1). No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima 14.170 novos casos da doença

para 2012 (2), número que a coloca entre os dez tumores mais incidentes no país, observando maiores incidências nas Regiões Sul e Sudeste. A mortalidade por câncer da cavidade bucal é alta, apresentando estimativa recente de 128.000 mortes por ano no mundo (1). A etiologia dos tumores de boca e orofaringe apresenta-se associada a fatores endógenos, como a idade e o sexo, e a fatores relacionados ao estilo de vida, passíveis de

prevenção. Estima-se que o tabagismo e o hábito de ingerir bebidas alcoólicas, principais fatores de risco conhecidos para a doença, sejam responsáveis por mais de 65% da incidência dos tumores de boca e faringe (3, 4).

O papel da alimentação em processos carcinogênicos da boca e orofaringe também tem sido explorado e ainda suscita indagações que necessitam esclarecimentos (5). Para que ações de

¹ Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. Enviar correspondência para: Tatiana Toporcov, e-mail: toporcov@usp.br

² Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

³ Hospital Heliópolis, São Paulo, Brasil.

⁴ Hospital AC Camargo, São Paulo, Brasil.

saúde pública voltadas para a prevenção de tumores bucais sejam corretamente implantadas, é importante que os estudos epidemiológicos identifiquem previamente fatores associados à doença. No caso dos fatores dietéticos, embora sejam reconhecidas as evidências de que a dieta rica em frutas e em vegetais se associa a menor risco da doença, o papel de outros alimentos, como as carnes e os laticínios, ainda não foi esclarecido (5). Com a finalidade de conhecer melhor os aspectos relacionados à etiologia do câncer de boca e orofaringe, o presente estudo avaliou a relação entre alimentos de origem animal e câncer de boca e orofaringe.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado estudo caso-controle, de base hospitalar, pareado por gênero e idade, com a coleta de dados feita entre julho de 2006 e junho de 2008. O Grupo Caso foi composto por 296 pacientes com câncer de boca e orofaringe (C00.3–C00.5, C01–C06, C09–C10; Classificação Internacional de Doenças — CID 10) com confirmação histológica, atendidos nos Ambulatórios de Cirurgia de Cabeça e Pescoço de quatro hospitais de referência para o tratamento do câncer de boca na cidade de São Paulo (SP): Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho (ICAVC) da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Hospital AC Camargo, Hospital Heliópolis da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Foram selecionados para o estudo os pacientes com diagnóstico confirmado de câncer de boca ou orofaringe, independentemente de terem ou não iniciado o tratamento no momento da entrevista, atendidos nesses ambulatórios durante o período de coleta de dados. Dos 296 casos, 18 apresentavam tumores em mais de uma localização da boca, e os outros apresentavam tumores na orofaringe (34), língua (109), assoalho bucal (52), palato (36), gengiva (15), área retromolar (13), mucosa jugal (6) e face interna do lábio (13). Não foram incluídos pacientes com tumores de glândula salivar e lábio externo. Também não foram incluídos pacientes com sérias restrições para a fala ou que utilizassem sonda para alimentação, por apresentarem dificuldade ou incômodo para a comunicação oral.

O Grupo Controle foi composto por 296 pacientes atendidos em ambulatórios diversos do HC-FMUSP e do Hospital Heliópolis, pareados individualmente com o Grupo Caso por gênero e idade (com tolerância de 5 anos de diferença, para mais ou para menos, entre Casos e Controles). Foram selecionados, para compor o Grupo Controle, pacientes sem histórico ou suspeita de câncer ou de doenças crônicas relacionadas a fatores alimentares, atendidos nos ambulatórios de clínica médica, dermatologia, pneumologia, urologia, ortopedia e cirurgia plástica. Dos 296 pacientes do Grupo Controle, 61 estavam em consulta para checkape preventivo de rotina. Os demais pacientes tinham como queixa principal, para a consulta ambulatorial, doenças endócrinas (15 pacientes), da pele e do tecido subcutâneo (79), infecciosas e parasitárias (8), do aparelho circulatório (26), do aparelho geniturinário (26), do aparelho respiratório (61), do sistema osteomuscular (14), do sistema nervoso (2) e cirurgia plástica (4).

A informação sobre a localização do tumor foi obtida dos prontuários de atendimento nos hospitais. Os demais dados foram obtidos por meio de entrevistas com os pacientes. Foi aplicado um questionário semiestruturado (6), contendo questões relativas à condição socioeconômica e a hábitos deletérios (consumo de tabaco e bebidas alcoólicas) dos pacientes. A avaliação de consumo alimentar utilizou um questionário qualitativo de frequência alimentar. Entrevistadores treinados especificamente para este estudo coletaram os dados.

Para a avaliação do hábito de fumar, foi calculado o consumo médio diário de tabaco, considerando cada forninho de cachimbo como correspondente a três cigarros industrializados, e cada cigarro de palha ou charuto, a quatro cigarros industrializados (7). O consumo médio diário de tabaco foi dividido por 20 e multiplicado pelo período (em anos) do hábito, resultando na medida “maços × ano”. Foram considerados “não fumantes” os indivíduos que fumaram menos do que o correspondente a um cigarro industrializado por dia durante 1 ano (7). Essa variável apresentou cinco categorias, uma referente aos não fumantes e outras quatro referentes aos quartis de consumo do Grupo Caso.

A avaliação do consumo de bebidas alcoólicas seguiu metodologia análoga à utilizada para o consumo de tabaco (8).

Levando-se em consideração a variação de teor alcoólico dos diferentes tipos de bebida, foram coletadas informações separadas sobre a ingestão de cerveja (teor de 5% de álcool), vinho (12%), licor (30%) e destilados (41%), considerando o(s) período(s) do hábito, a frequência e a quantidade usualmente consumida. Com base no volume de álcool ingerido, foi calculado o peso (em grama) de etanol consumido, considerando-se cada mL de álcool equivalente a 0,798 g de etanol. O valor encontrado foi multiplicado pelo número de anos do hábito, resultando na medida “grama de etanol × ano” (8). Essa variável foi categorizada da mesma forma que o tabaco.

A análise do consumo alimentar utilizou questionário de frequência alimentar qualitativo composto por 71 alimentos, grupos de alimentos ou preparações, usuais na dieta brasileira. O relato da dieta teve como período de referência os 2 anos completos anteriores ao diagnóstico. Dessa forma, todas as estações do ano foram compreendidas, incluindo alterações na dieta devido ao clima ou à oferta de frutas sazonais. Para verificar o efeito dose-resposta da ingestão dos diversos tipos de alimentos sobre o câncer de boca e orofaringe, foram criadas três ou quatro categorias de frequência de ingestão habitual para cada alimento, baseando-se em diferenças encontradas na distribuição de casos e controles. Considerou-se como categoria de referência para análise a frequência de ingestão inferior a uma vez por semana, com exceção de carne bovina (categoria de referência menor que duas vezes por semana) e frango (categoria de referência menor ou igual a uma vez por semana), pois esses alimentos apresentam frequências mais elevadas de ingestão do que os outros em toda a população. Os alimentos de origem animal avaliados foram: *bacon*, *salsicha* ou *linguiça*, carne bovina, frango, peixe, ovos, leite, manteiga ou margarina, iogurte e queijo.

A razão de chance (*Odds ratio* — OR) e o intervalo de confiança de 95% (IC95%) foram utilizados como medidas de associação. Para o teste de hipótese indicando a presença e a significância estatística do efeito dose-resposta das associações identificadas, foi utilizado o valor *P* para tendência. Foram construídos modelos de regressão logística condicional univariada e multivariada com estrutura hierárquica, conforme proposto por Victora et al. (9), para verificar associações

FIGURA 1. Descrição da análise hierárquica do estudo de associação entre câncer de boca e orofaringe e características demográficas, socioeconômicas, comportamentais e alimentares. Análise de regressão logística não condicional

Modelo	Equação (variáveis explanatórias)	Interpretação
1. Variáveis demográficas	Sexo + idade	Efeitos do sexo e da idade, sobre o desfecho (câncer de boca e orofaringe), ajustados entre si
2. Variáveis demográficas + variáveis socioeconômicas	Sexo + idade + renda	Efeito da renda ajustado por sexo e idade Efeitos da idade e do sexo não mediados pela renda
3a. Variáveis demográficas + variáveis socioeconômicas + variáveis comportamentais (hábitos deletérios)	Sexo + idade + renda + tabaco + álcool	Efeitos do tabaco e do álcool, ajustados entre si, e por sexo, idade e renda Efeitos da idade e do sexo não mediados por renda, tabaco e álcool Efeito da renda não mediado por tabaco e álcool
3b. Variáveis demográficas + variáveis socioeconômicas + variáveis comportamentais (hábitos deletérios) + variáveis comportamentais (fatores alimentares)	Sexo + idade + renda + tabaco + álcool + alimento estudado	Efeitos de cada fator alimentar, ajustados por sexo, idade, renda e tabagismo Efeitos da idade e do sexo não mediados por renda, tabaco, álcool e fatores alimentares Efeito da renda não mediado por tabaco, álcool e fatores alimentares Efeitos do tabaco e do álcool não mediados por fatores alimentares

entre as características estudadas e câncer de boca e orofaringe (10). Os fatores foram agrupados em blocos, começando pelas características demográficas (bloco mais distal, que incluiu sexo e idade), seguidas pela condição socioeconômica e, após, pelas variáveis comportamentais “tabagismo” e “etilismo”, até os itens alimentares (bloco mais proximal), conforme modelo estrutural apresentado na figura 1. Em cada bloco, as variáveis foram ajustadas pelos fatores do mesmo bloco e dos blocos mais distais. Para fins de inclusão como fator de ajuste no modelo multivariado, a idade foi categorizada segundo quartis da distribuição dos pacientes no Grupo Caso. Foram consideradas estatisticamente significantes as associações com valor P bicaudal $< 0,05$. Todas as análises foram realizadas utilizando-se o programa Stata 9.0.

O desfecho foi o acometimento por câncer de boca e orofaringe. Após análise de regressão logística univariada, foi realizada análise multivariada com estrutura hierarquizada. As características demográficas e socioeconômicas foram consideradas distais, hábitos deletérios foram considerados mesiais e, por fim, as frequências de ingestão dos alimentos de origem animal (variável preditora) foram as variáveis proximais no modelo multivariado. O efeito desses alimentos foi ajustado pela ingestão de alimentos de origem vegetal, levando em consideração a correlação entre o consumo de diferentes grupos de alimentos.

A presente pesquisa foi aprovada pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospi-

tal AC Camargo (protocolo 1010/07), do ICAVC da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (protocolo 130/07), do HCFMUSP (protocolo 014/06), do Hospital Heliópolis (protocolo 507/2006) e da Faculdade de Odontologia da USP (protocolo 02/07). Todos os pacientes participaram da pesquisa voluntariamente e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido, em conformidade com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde.

RESULTADOS

As tabelas 1 e 2 apresentam a distribuição de casos e controles, bem como as OR e IC95% da análise univariada segundo características demográficas, socioeconômicas, tabagismo, etilismo e diversos itens alimentares.

As tabelas 3 e 4 apresentam as OR, IC e valores P para tendência, resultantes da análise de regressão logística condicional multivariada com estrutura hierárquica.

No bloco de características socioeconômicas, a renda familiar se associou inversamente à chance de câncer de boca e orofaringe. Tabagismo e etilismo se associaram ao aumento na chance de câncer de boca e orofaringe, tanto na análise univariada quanto na multivariada.

Quanto aos alimentos de origem vegetal, os vegetais ingeridos crus (tomate e alface) e as frutas apresentaram efeito protetor contra câncer de boca e orofaringe e foram variáveis de ajuste para os alimentos de origem animal. Entre os alimentos de origem animal, carne

bovina, carne suína e ovos se relacionaram com aumento no risco de câncer de boca e orofaringe, tanto na análise univariada quanto na multivariada. Entre os laticínios, o leite apresentou efeito protetor contra a doença. Essas associações permaneceram na análise ajustada por idade, renda, tabagismo, etilismo e ingestão de frutas e vegetais crus. O consumo de peixe, frango, queijo, manteiga e iogurte não apresentaram valores P para tendência $< 0,05$.

DISCUSSÃO

Os resultados encontrados no presente estudo são compatíveis com a hipótese de que a ingestão de alimentos de origem animal influencia o risco de câncer de boca e orofaringe. Lucenteforte et al. (11), em revisão sistemática sobre a relação entre dieta e câncer de boca e faringe, observaram que o consumo de carnes se relacionou com aumento no risco da doença em diversos estudos levantados. Esse efeito pode ser atribuído à gordura saturada contida nas carnes vermelhas e a outros compostos carcinogênicos formados durante seu preparo, como os compostos N-nitrosos, as aminas heterocíclicas e os hidrocarbonos aromáticos policíclicos (formados pela cocção das carnes em temperatura elevada), que aumentam o nível de radicais livres (5, 12). Em estudo recente, Edefonti et al. encontraram associação entre um padrão de dieta com consumo elevado de nutrientes de origem animal e risco elevado de câncer de boca e faringe (13).

TABELA 1. Distribuição de casos e controles, segundo características demográficas, socioeconômicas e comportamentais. Associação entre as variáveis apresentadas e câncer de boca e orofaringe. Análise de regressão logística não condicional univariada. São Paulo, 2006–2008, n = 592

Variáveis	Casos No. (%)	Controles No. (%)	OR (IC95%)
Características demográficas			
Sexo			
Feminino	66 (22,3)	66 (22,3)	–
Masculino	230 (77,7)	230 (77,7)	–
Idade (anos), P = 0,776			
≤ 51	80 (27,0)	90 (30,4)	1,00
52 a 58	77 (26,0)	61 (20,6)	1,67 (0,88–3,16)
59 a 64	66 (22,3)	71 (24,0)	1,23 (0,50–3,02)
≥ 65	73 (24,7)	74 (25,0)	1,15 (0,37–3,61)
Condição socioeconômica			
Renda familiar (em salários mínimos), P = 0,003			
< 1,00	38 (12,8)	14 (4,7)	1,00
1,00 a 1,99	81 (27,4)	67 (22,6)	0,44 (0,22–0,91)
2,00 a 2,99	59 (19,9)	57 (19,3)	0,39 (0,18–0,81)
3,00 a 3,99	30 (10,1)	38 (12,9)	0,29 (0,13–0,65)
≥ 4	75 (25,3)	104 (35,1)	0,28 (0,14–0,56)
Não informado	13 (4,4)	16 (5,4)	0,30 (0,11–0,79)
Comportamento: tabagismo e etilismo			
Tabagismo (maços × ano), P < 0,001			
Não fuma	43 (14,5)	98 (33,1)	1,00
< 30,0	74 (25,0)	104 (35,2)	1,98 (1,11–3,52)
30,1 a 49,0	53 (17,9)	43 (14,5)	3,90 (2,08–7,32)
49,1 a 75,0	63 (21,3)	27 (9,1)	8,57 (4,18–17,55)
≥ 75,1	63 (21,3)	24 (8,1)	10,14 (4,83–21,27)
Etilismo (gramas de etanol × ano), P < 0,001			
Não bebe	61 (20,6)	95 (32,1)	1,00
< 1.099	59 (19,9)	133 (44,9)	0,82 (0,46–1,44)
1.100 a 2.754	58 (19,6)	37 (12,5)	3,36 (1,69–6,67)
2.755 a 7.066	59 (19,9)	19 (6,4)	8,59 (3,86–19,11)
≥ 7.067	59 (19,9)	12 (4,1)	11,07 (4,77–25,71)
Comportamento: alimentação			
Vegetais crus: ingestão (vezes/semana), P < 0,001			
≤ 3	80 (27,0)	39 (13,2)	1,00
4–6	77 (26,0)	65 (21,9)	0,63 (0,37–1,06)
7–13	65 (22,0)	70 (23,7)	0,50 (0,30–0,83)
≥ 14	74 (25,0)	122 (41,2)	0,28 (0,17–0,47)
Frutas: ingestão (vezes/semana), P < 0,001			
< 1	96 (32,4)	61 (20,6)	1,00
1–7	99 (33,5)	80 (27,0)	0,78 (0,50–1,23)
7	45 (15,2)	62 (21,0)	0,48 (0,29–0,79)
> 7	56 (18,9)	93 (31,4)	0,36 (0,22–0,59)

OR: Odds Ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Sabe-se que o câncer de boca e orofaringe incide de maneira diferente segundo sexo e faixa etária (3). O presente estudo controlou esses fatores por meio do pareamento individual de casos e controles e da inclusão da variável “faixa etária” no modelo multivariado. A condição socioeconômica se associou ao risco e à mortalidade por câncer de boca e orofaringe em outros estudos (14). Nesse sentido, considerou-se importante

o ajuste por variáveis socioeconômicas no modelo multivariado. Para esse fim, a renda familiar foi selecionada para ajustar os modelos multivariados.

Tabagismo e etilismo são fatores de risco importantes para câncer de boca e orofaringe e, por esse motivo, foram incluídos como variáveis de controle em todas as análises multivariadas (3, 4).

A técnica de análise utilizada (regressão logística multivariada) seguiu uma

estrutura conceitual com níveis explicativos hierarquicamente organizados. Esse modelo permite que o modelo conceitual das hipóteses sirva como guia para a análise estatística, especialmente em estudos cujo desfecho tenha etiologia multifatorial passível de hierarquização, como é o caso do tema em estudo.

Os resultados do presente estudo reforçam os achados comumente encontrados na literatura de que o consumo elevado de frutas e de vegetais crus é protetor contra o câncer de boca e orofaringe (5, 11).

A ingestão de *bacon* apresentou associação direta e estatisticamente significativa com o câncer de boca e orofaringe. Esse alimento é rico em gordura animal e é usual na dieta brasileira, seja como acompanhamento de outros alimentos cozidos, como o feijão, algumas carnes, pizzas e macarrão, ou na forma de petiscos (ocasião em que o *bacon* é ingerido frito). Mais estudos se fazem necessários para verificar se diversas formas de preparação do mesmo alimento têm influência no risco de câncer de boca e orofaringe.

O papel das gorduras provenientes dos alimentos de origem animal na carcinogênese ainda não foi totalmente explicado, mas há indicações de que os lipídios provenientes da alimentação podem alterar a composição da membrana celular, afetando sua integridade, influenciando a absorção de carcinógenos de alguns alimentos e do tabaco, por meio de mecanismos intra (endocitose) e intercelulares (permeabilidade) (15). No presente estudo, a ingestão de frango e de peixe não apresentou relação com o risco de câncer de boca e orofaringe. Estudos prévios apresentam resultados conflitantes sobre o efeito desses alimentos no risco de câncer de boca e orofaringe. Há relatos de associação inversa (16, 17), bem como de associação direta com a doença (13, 18). A ausência de associação entre o consumo de peixe e o risco de câncer de boca e orofaringe, como neste estudo, também tem sido relatada (17). Embora o peixe apresente compostos com potencial protetor contra o câncer (como os ácidos graxos n-3), ele também pode apresentar aminas heterocíclicas (AHC), que são substâncias potencialmente carcinogênicas, quando preparado em altas temperaturas. Iwasaki et al. estudaram a presença de AHC em peixes e carnes segundo as formas de preparo mais presentes no contexto brasileiro.

TABELA 2. Distribuição de casos e controles, segundo ingestão de alimentos de origem animal. Associação entre as variáveis apresentadas e câncer de boca e orofaringe. Análise de regressão logística não condicional univariada. São Paulo, 2006–2008, n = 592

Alimentação: ingestão de gordura animal (vezes/semana)	Casos No. (%)	Controles No. (%)	OR (IC95%)
Bacon, P < 0,001			
< 1	80 (27,0)	185 (62,5)	1,00
1–2	73 (24,7)	63 (21,3)	2,44 (1,50–3,97)
3–4	59 (19,9)	23 (7,8)	5,02 (2,74–9,17)
> 4	84 (28,4)	25 (8,4)	7,85 (4,24–14,55)
Salsicha ou linguíça, P < 0,001			
< 1	88 (29,7)	159 (53,7)	1,00
1	83 (28,1)	68 (23,0)	2,27 (1,45–3,54)
2	66 (22,3)	40 (13,5)	3,21 (1,90–5,40)
> 2	59 (20,9)	29 (9,8)	3,45 (2,05–5,81)
Carne bovina, P < 0,001			
< 2	32 (10,8)	60 (20,3)	1,00
2–6	158 (53,4)	167 (56,4)	1,78 (1,10–2,89)
≥ 7	106 (35,8)	69 (23,3)	2,94 (1,71–5,06)
Frango, P = 0,328			
≤ 1	89 (30,1)	73 (24,7)	1,00
2	78 (26,3)	86 (29,0)	0,73 (0,46–1,15)
3–4	89 (30,1)	97 (32,8)	0,75 (0,49–1,14)
≥ 5	40 (13,5)	40 (13,5)	0,81 (0,47–1,39)
Peixe, P = 0,350			
< 1	127 (42,9)	150 (50,7)	1,00
1	87 (29,4)	62 (21,0)	1,75 (1,14–2,68)
2	50 (16,9)	54 (18,2)	1,05 (0,65–1,69)
> 2	32 (10,8)	30 (10,1)	1,22 (0,69–2,17)
Ovos, P < 0,001			
< 1	40 (13,5)	122 (41,2)	1,00
1–2	93 (31,4)	107 (36,2)	2,39 (1,49–3,82)
2–4	77 (26,0)	48 (16,2)	3,67 (2,20–6,12)
≥ 5	86 (29,1)	19 (6,4)	10,47 (5,51–19,90)
Leite, P < 0,001			
< 1	90 (30,4)	47 (15,9)	1,00
1–6	33 (11,2)	47 (15,9)	0,37 (0,21–0,65)
7	119 (40,2)	122 (41,2)	0,47 (0,29–0,76)
> 7	54 (18,2)	80 (27,0)	0,33 (0,19–0,55)
Manteiga ou margarina, P = 0,375			
< 1	70 (23,6)	82 (27,7)	1,00
1–6	36 (12,2)	47 (15,9)	0,89 (0,52–1,54)
7	151 (51,0)	115 (38,8)	1,57 (1,04–2,38)
> 7	39 (13,2)	52 (17,6)	0,85 (0,49–1,46)
logurte, P = 0,356			
< 1	207 (69,9)	205 (69,3)	1,00
1–2	60 (20,3)	48 (16,2)	1,28 (0,82–2,01)
≥ 3	29 (9,8)	43 (14,5)	0,68 (0,41–1,11)
Queijo, P = 0,422			
< 1	104 (35,1)	121 (40,9)	1,00
1–2	88 (29,7)	77 (26,0)	1,33 (0,89–1,98)
3–7	78 (26,4)	69 (23,3)	1,36 (0,88–2,09)
> 7	26 (8,8)	30 (9,8)	1,02 (0,57–1,85)

OR: Odds Ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Os autores verificaram que a quantidade de AHC em salmão e sardinha variou segundo o tipo de cocção (se frito ou grelhado), marinação e presença ou não da pele (19). Dessa forma, é possível que a forma de preparo dos peixes modifique sua participação no processo etiológico do câncer de boca e, conseqüentemente, nos resultados dos estudos.

O presente estudo reforça a hipótese de que o consumo frequente de leite bo-

vino é protetor contra o câncer de boca e orofaringe. As evidências sobre a relação inversa entre consumo de leite e câncer de boca e orofaringe foram consideradas como não sendo ainda consistentes. No entanto, há estudos que confirmam essa associação (20, 21). Há também estudos que não encontraram diferenças significantes entre a ingestão desse alimento em grupos caso e controle (22, 23). Em estudo específico sobre o consumo de

leite e câncer, Gallus et al. (24) encontraram diferenças entre o efeito protetor do leite integral e do leite desnatado para câncer de diversas localidades. Embora o leite contenha gordura de origem animal, alguns outros compostos, como cálcio, vitamina D, vitamina A, ácido linoleico, possuíam propriedades anticarcinogênicas (24). Adicionalmente, a lactoferrina bovina, presente no leite de vaca, poderia atuar induzindo a apoptose celular, inibindo a angiogênese e a modulando a ação de enzimas metabolizadoras de carcinógenos (25).

Acredita-se que o cálcio contido no leite atue diretamente no epitélio bucal, afetando a diferenciação e a apoptose celular, como ocorre no epitélio colorretal. Estudos *in vitro* demonstraram que a lactoferrina bovina inibe o dano oxidativo do DNA, a ativação carcinógena, a proliferação e invasão celulares, e a angiogênese — mecanismos associados à formação e ao desenvolvimento dos tumores malignos na mucosa bucal (26).

Estudos englobando a população brasileira encontraram associação inversa entre o consumo de manteiga e margarina e câncer de boca e orofaringe (6, 27). Entretanto, a ingestão de manteiga, iogurte e queijo — derivados de leite — não apresentou associação significativa com o risco de câncer de boca e orofaringe no presente estudo. Esses produtos, embora contenham gordura animal, apresentaram resultados controversos em estudos prévios e necessitam de mais investigação (11).

Estudos com delineamento caso-controle estão sujeitos ao viés de seleção, ou seja, um erro sistemático na seleção dos participantes. Na presente pesquisa, procurou-se evitar esse viés, não permitindo a inclusão no Grupo Controle de pacientes com câncer ou com doenças crônicas que compartilham fatores de risco com o câncer de boca e orofaringe. Embora a amostra de pacientes do Grupo Caso não possa ser considerada representativa de pacientes com câncer de boca e orofaringe no contexto brasileiro ou mesmo na cidade de São Paulo, acredita-se que a inclusão de um número relativamente elevado de pacientes advindos de quatro dos principais hospitais que tratam essa doença na cidade reuniu uma importante amostra para o estudo de fatores associados.

O viés de memória também é uma limitação relevante dos estudos caso-controle, por seu caráter retrospectivo.

TABELA 3. Associação entre câncer de boca e orofaringe e características demográficas, condição socioeconômica e características comportamentais. Análise de regressão logística não condicional multivariada com estrutura hierarquizada. São Paulo, 2006–2008, n = 592

	OR (IC95%)
Características demográficas^a	
Sexo	
Feminino	–
Masculino	–
Idade (anos), P = 0,776	
≤ 51	1,00
52 a 58	1,67 (0,88–3,16)
59 a 64	1,23 (0,50–3,02)
≥ 65	1,15 (0,37–3,61)
Condição socioeconômica^b	
Renda familiar (em salários mínimos), P = 0,003	
< 1,00	1,00
1,00–1,99	0,43 (0,21–0,90)
2,00–2,99	0,37 (0,17–0,77)
3,00–3,99	0,28 (0,12–0,63)
≥ 4	0,27 (0,14–0,55)
Não informado	0,29 (0,11–0,78)
Comportamento: tabagismo e etilismo^c	
Tabagismo (maços × ano), P < 0,001	
Não fuma	1,00
≤ 30,0	1,84 (0,96–3,56)
30,1–49,0	2,64 (1,31–5,31)
49,1–75,0	4,17 (1,92–9,05)
≥ 75,1	5,79 (2,45–13,68)
Etilismo (gramas de etanol × ano), P < 0,001	
Não bebe	1,00
≤ 1.099	0,79 (0,42–1,48)
1.100–2.754	3,03 (1,43–6,39)
2.755–7.066	5,44 (2,29–12,89)
≥ 7.067	6,55 (2,64–16,23)
Comportamento: alimentação^d	
Vegetais crus: ingestão (vezes/semana), P < 0,001	
≤ 3	1,00
4–6	0,36 (0,16–0,84)
7–13	0,63 (0,29–1,40)
≥ 14	0,23 (0,11–0,51)
Frutas: ingestão (vezes/semana) P < 0,001	
< 1	1,00
1–7	0,46 (0,21–0,99)
7	0,26 (0,11–0,59)
> 7	0,15 (0,06–0,37)

OR: Odds Ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

^a OR e IC95% ajustados apenas pelas variáveis do mesmo bloco.

^b OR e IC95% ajustados por sexo e idade.

^c OR e IC95% ajustados por sexo, idade, renda e pelas variáveis do mesmo bloco.

^d OR e IC95% ajustados por sexo, idade, renda, tabagismo, etilismo e ingestão de *bacon*.

Pacientes com diagnóstico de câncer de boca e orofaringe poderiam ponderar de modo mais extenso sobre os motivos que contribuíram para a doença e, com isso, teriam aguçado mais a memória quanto ao padrão de alimentação do que os pacientes do Grupo Controle. Ademais, pela mesma razão, os casos poderiam preservar uma lembrança mais apurada quanto ao consumo acumulado de tabaco e álcool. Entretanto, a exposição

ao tabaco e a bebidas alcoólicas, assim como aos padrões de dieta, não gera registros populacionais efetivos. Assim, uma entrevista estruturada pode representar uma oportunidade única para avaliar as hipóteses do presente estudo, apesar de o risco de imprecisão nos relatos dos pacientes ser considerado uma limitação do estudo. Além disso, embora os questionários de frequência alimentar sejam correntemente utilizados

TABELA 4. Associação entre alimentos de origem animal e câncer de boca e orofaringe. Análise de regressão logística não condicional multivariada com estrutura hierarquizada. São Paulo, 2006–2008, n = 592

Alimentos de origem animal ^a (consumo vezes/semana)	OR (IC95%)
Bacon, P < 0,001	
< 1	1,00
1–2	3,70 (1,75–7,82)
3–4	13,50 (4,68–38,97)
> 4	26,38 (8,37–83,16)
Salsicha ou linguiça, P < 0,001	
< 1	1,00
1	2,48 (1,30–4,74)
2	4,92 (2,12–11,42)
> 2	3,63 (1,66–7,93)
Carne bovina, P = 0,004	
< 2	1,00
2–6	2,73 (1,27–5,87)
≥ 7	3,77 (1,62–8,78)
Ovos, P < 0,001	
< 1	1,00
1–2	3,04 (1,51–6,15)
2–4	4,47 (2,06–9,71)
≥ 5	22,23 (8,51–60,17)
Leite, P = 0,017	
< 1	1,00
1–6	0,62 (0,27–1,40)
7	0,41 (0,21–0,82)
≥ 7	0,41 (0,19–0,92)

^a OR e IC95% ajustados por sexo, idade, renda, tabagismo, etilismo e ingestão de vegetais crus e frutas.

em estudos caso-controle que avaliam a dieta como fator de risco para diversas doenças, considera-se uma limitação do presente estudo a ausência de validação, até o presente momento, do questionário utilizado.

Em conclusão, o presente estudo sustenta a hipótese de que a ingestão frequente de carne vermelha, *bacon* e ovos pode aumentar a chance de câncer de boca e orofaringe, enquanto a ingestão de leite poderia ter efeito protetor contra a doença. A investigação da relação entre esses alimentos e câncer pode orientar a adoção de medidas preventivas contra a doença, no sentido de se desestimular a ingestão muito frequente de carne vermelha, *bacon* e ovos, bem como estimular a ingestão de frutas, vegetais e leite, alimento de origem animal que foi negativamente associado com o câncer de boca e orofaringe.

Agradecimentos. O presente estudo recebeu apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

REFERÊNCIAS

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69–90.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2011.
- Boyle P, Levin B, editors. World cancer report. Lyon: IARC Press; 2008.
- Hashibe M, Brennan P, Chuang S, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between Tobacco and Alcohol Use and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(2):541–50.
- World Cancer Research Fund. American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington: WCRF/AICR; 2007.
- Toporcov TN, Antunes JLF, Tavares MR. Fat food habitual intake and risk of oral cancer. *Oral Oncol.* 2004;40(9):925–31.
- International Agency for Research in Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: tobacco smoking. Lyon: IARC; 1986.
- International Agency for Research in Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: alcohol drinking. Lyon: IARC; 1988.
- Victoria CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MTA. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol.* 1997;26(1):224–7.
- Hosmer DW, Lemeshow A. Applied logistic regression. New York: Wiley; 1989.
- Lucenteforte E, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C. Dietary factors and oral and pharyngeal cancer risk. *Oral Oncol.* 2009;45(6):461–7.
- International Agency for Research in Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 56. Some naturally occurring substances: food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. Lyon: IARC; 1993.
- Edefonti V, Bravi F, La Vecchia C, Randi G, Ferraroni M, Garavello W, et al. Nutrient-based dietary patterns and the risk of oral and pharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2010;46(5):343–8.
- Antunes JLF, Borrell C, Pérez G, Boing AF, Wunsch-Filho V. Inequalities in mortality of men by oral and pharyngeal cancer in Barcelona, Spain and São Paulo, Brazil, 1995–2003. *Int J Equity Health.* 2008;7:14.
- Woutersen RA, Appel MJ, van Garderen-Hoetmer A, Wijnands MVW. Dietary fat and carcinogenesis. *Mutat Res.* 1999;443(1–2):111–27.
- McLaughlin JK, Gridley G, Block G, Winn DM, Preston-Martin S, Schoenberg JB, et al. Dietary factors in oral and pharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1988;80(15):1237–43.
- Petridou E, Zavras AI, Lefatzis D, Dessypris N, Laskaris G, Dokianakis G, et al. The role of diet and specific micronutrients in the etiology of oral carcinoma. *Cancer.* 2002;94(11):2981–8.
- Garrote LF, Herrero R, Reyes RM, Vaccarella S, Anta JL, Ferbeyte L, et al. Risk factors for cancer of the oral cavity and oro-pharynx in Cuba. *Br J Cancer.* 2001;85(1):46–54.
- Iwasaki M, Kataoka H, Ishihara J, Takachi R, Hamada GS, Sharma S, et al. Heterocyclic amines content of meat and fish cooked by Brazilian methods. *J Food Compos Anal.* 2010;23(1):61–9.
- Levi F, Pasche C, La Vecchia C, Lucchini F, Franceschi S, Monnier P. Food groups and risk of oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer.* 1998;77(5):705–9.
- Lissowska J, Pilarska A, Pilarski P, Samolczyk-Wanyura D, Piekarczyk J, Bardin-Mikollajczak A, et al. Smoking, alcohol, diet, dentition and sexual practices in the epidemiology of oral cancer in Poland. *Eur J Cancer Prev.* 2003;12(1):25–33.
- Franceschi S, Favero A, Conti E, Talamini R, Volpe R, Negri E, et al. Food groups, oils and butter, and cancer of the oral cavity and pharynx. *Br J Cancer.* 1999;80(3–4):614–20.
- Sapkota A, Hsu CC, Zaridze D, Shangina O, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, et al. Dietary risk factors for squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract in central and Eastern Europe. *Cancer Causes Control.* 2008;19(10):1161–70.
- Gallus S, Bravi F, Talamini R, Negri E, Montella M, Ramazzotti V, et al. Milk, dairy products and cancer risk (Italy). *Cancer Causes Control.* 2006;17(4):429–37.
- Parodi PW. A role for Milk proteins and their peptides in cancer prevention. *Curr Pharm Des.* 2007;13(8):813–28.
- Letchoumy PV, Mohan KV, Stegeman JJ, Gelboin HV, Hara Y, Nagini S. In vitro antioxidative potential of lactoferrin and black tea polyphenols and protective effects in vivo on carcinogen activation, DNA damage, proliferation, invasion, and angiogenesis during experimental oral carcinogenesis. *Oncol Res.* 2008;17(5):193–203.
- Marchioni DM, Fisberg RM, Francisco de Góis Filho J, Kowalski LP, Brasilino de Carvalho M, Abrahão M, et al. Dietary patterns and risk of oral cancer: a case-control study in São Paulo, Brazil. *Rev Saude Publica.* 2007;41(1):19–26.

Manuscrito recebido em 14 de setembro de 2011.
Aceito em versão revisada em 28 de março de 2012.

ABSTRACT

Consumption of animal-derived foods and mouth and oropharyngeal cancer

Objective. Evaluate the relationship between animal-derived foods and mouth and oropharyngeal cancer.

Methods. Hospital-based case-control study matched by sex and age (± 5 years) with data collected between July of 2006 and June of 2008. The sample contained 296 patients with mouth and oropharyngeal cancer and 296 patients without a cancer history who were treated in four hospitals in the City of São Paulo, State of São Paulo, Brazil. A semistructured questionnaire was administered to collect data regarding socioeconomic condition and harmful habits (tobacco and alcoholic beverage consumption). To assess eating habits, a qualitative questionnaire that asked about the frequency of food consumption was used. The analysis was rendered by means of multivariate logistic regression models that considered the existing hierarchy among the characteristics studied.

Results. Among foods of animal origin, frequent consumption of beef (OR = 2.73; CI95% = 1.27–5.87; $P < 0.001$), bacon (OR = 2.48; CI95% = 1.30–4.74; $P < 0.001$) and eggs (OR = 3.04; CI95% = 1.51–6.15; $P < 0.001$) was linked to an increased risk of mouth and oropharyngeal cancer, in both the univariate and multivariate analyses. Among dairy products, milk showed a protective effect against the disease (OR = 0.41; CI95% = 0.21–0.82; $P < 0.001$).

Conclusions. This study affirms the hypothesis that animal-derived foods can be etiologically linked to mouth and oropharyngeal cancer. This information can guide policies to prevent these diseases, generating public health benefits.

Key words

Epidemiology; oropharynx; mouth neoplasms; feeding; Brazil.