

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO HUMANA**

RENATA COSTA FORTES

**EFEITOS HEMATOLÓGICOS, IMUNOLÓGICOS E NA GLICEMIA DE
JEJUM DE PACIENTES COM CÂNCER GASTROINTESTINAL, EM
FASE PÓS-OPERATÓRIA, APÓS SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA
COM FUNGOS *AGARICUS SYLVATICUS***

BRASÍLIA

2007

RENATA COSTA FORTES

**EFEITOS HEMATOLÓGICOS, IMUNOLÓGICOS E NA GLICEMIA DE
JEJUM DE PACIENTES COM CÂNCER GASTROINTESTINAL, EM
FASE PÓS-OPERATÓRIA, APÓS SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA
COM FUNGOS *AGARICUS SYLVATICUS***

Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do grau de Mestre em Nutrição Humana,
Curso de Pós-Graduação em Nutrição Humana,
Departamento de Nutrição, Faculdade de Ciências da
Saúde, Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Maria Rita C. Garbi Novaes

BRASÍLIA

2007

FICHA CATALOGRÁFICA:

Fortes, Renata Costa.

Efeitos hematológicos, imunológicos e na glicemia de jejum de pacientes com câncer gastrointestinal, em fase pós-operatória, após suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus*/ Renata Costa Fortes. – Brasília, Distrito Federal, 2007.

200 f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de Brasília. Faculdade de Ciências da Saúde. Departamento de Nutrição, 2007.

“Orientadora: Prof^a. D^{ra}. Maria Rita Carvalho Garbi Novaes”.

1. *Agaricus sylvaticus* 2. *Agaricaceae* 3. Alterações hematológicas 4. Sistema imunológico 6. Metabolismo da glicose 7. Câncer gastrointestinal. 1. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Renata Costa Fortes

Efeitos hematológicos, imunológicos e na glicemia de jejum de pacientes com câncer gastrointestinal, em fase pós-operatória, após suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus*.

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Nutrição Humana da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília para obtenção do título de Mestre.
Área de concentração: Nutrição Clínica e Aplicada.

Aprovada em: 25 de junho de 2007.

Banca Examinadora

Prof^ª. Dr^ª. Maria Rita Carvalho Garbi Novaes

Departamento de Nutrição, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília

Prof. Dr. Rubens José do Nascimento

Departamento de Enfermagem, Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires

Prof^ª. Dr^ª. Kênia Mara Baiocchi de Carvalho

Departamento de Nutrição, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília

Prof^ª. Dr^ª. Marina Kiyomi Ito

Departamento de Nutrição, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília

*A todos os pacientes oncológicos
pelo espírito de luta e amor à vida
Dedico*

MINHA GRATIDÃO

- A Deus por me guiar e amparar em todos os momentos vividos;
- À minha filha Camila por ser a benção mais preciosa da minha vida;
- À minha mãe, Nair, modelo de amor, determinação, luta e força constantes;
- À minha irmã Juliane e sobrinho Juliano pelo apoio incondicional;
- À minha orientadora, Prof^ª. Dr^ª. Maria Rita Carvalho Garbi Novaes, pela confiança em meu potencial e pelas críticas fundamentais para a realização deste trabalho;
- Às minhas amigas Andresa Melo e Viviane Recôva pelo imprescindível auxílio durante todo o estudo realizado e pelos momentos de troca e convivência agradáveis;
- Ao Luciano Fernandes por ter contribuído na coleta de dados e no atendimento ambulatorial dos pacientes cuja participação foi importantíssima;
- À psicóloga Simone Maristela dos Santos pelos aconselhamentos que muito contribuíram para o meu crescimento pessoal, espiritual e profissional;
- À minha amiga Ana Paula Koffler pela paciência, amizade e incentivo constantes;
- Aos membros da banca de Defesa: Prof. Dr. Rubens José do Nascimento, Prof^ª. Dr^ª. Kênia Mara Baiocchi de Carvalho e Prof^ª. Dr^ª. Marina Kiyomi Ito por aceitarem o meu convite;
- Aos servidores do Hospital de Base do Distrito Federal, principalmente à Geisa, Antônia, Dr. Erivaldo e Dr. Aquiles pelo acolhimento fundamental no Ambulatório de Proctologia;
- Aos voluntários da pesquisa pelos momentos inesquecíveis de troca vividos;
- À chefe de nutrição, Cristina Manzoli, por ter contribuído para a liberação de carga horária necessária para o término deste estudo e, ao secretário Acrísio pela força crucial;
- Às preceptoras e a toda equipe de Nutrição do Hospital Regional da Asa Norte;
- A todos aqueles que, de modo direto ou indireto, contribuíram para a realização deste trabalho, o meu imenso e mais sincero: **MUITO OBRIGADA!**

“É melhor tentar e falhar, que preocupar-se e ver a vida passar. É melhor tentar, ainda em vão, que sentar-se fazendo nada até o final. Eu prefiro na chuva caminhar, que em dias tristes em casa me esconder. Prefiro ser feliz, embora louco, que em conformidade viver.”

Martin Luther King

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	ix
LISTA DE FIGURAS	x
RESUMO	xi
ABSTRACT	xii
1 CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO	01
2 CAPÍTULO 2: REVISÃO DA LITERATURA	07
2.1 ARTIGO DE REVISÃO: EFEITOS ANTITUMORAIS DE COGUMELOS COMESTÍVEIS DA FAMÍLIA AGARICACEAE	08
Resumo.....	09
Abstract.....	10
2.1.1 Introdução.....	11
2.1.2 Alterações Imunológicas no Portador de Câncer.....	13
2.1.3 Cogumelos com Propriedades Mediciniais.....	14
2.1.4 Classificação e Utilização dos Cogumelos.....	15
2.1.5 Composição Química e Valor Nutricional dos Cogumelos.....	15
2.1.6 Princípios Ativos dos Cogumelos que Possuem Efeito Farmacológico.....	17
2.1.7 Mecanismo de Ação de Alguns Princípios Ativos.....	17
2.1.7.1 Lectina.....	18
2.1.7.2 Glucanas.....	19
2.1.7.3 Ergosterol.....	20
2.1.7.4 Proteoglicanas.....	21
2.1.7.5 Arginina.....	22
2.1.8 Efeitos Adversos e Toxicidade.....	23
2.1.9 Estudos Experimentais.....	23
2.1.9.1 Estudos em animais.	24
2.1.9.2 Estudos clínicos.....	25
2.1.10 Conclusão.....	27
Referências.....	30
2.2 ARTIGO DE REVISÃO: PAPEL IMUNOMODULADOR DAS β-D GLUCANAS NA TERAPIA ADJUVANTE DO CÂNCER	34
Resumo.....	35
Abstract.....	36
2.2.1 Introdução.....	37
2.2.2 Alterações Metabólicas e Imunológicas nos Pacientes com Câncer.....	38
2.2.3 Propriedades Farmacológicas e Nutricionais dos Cogumelos Mediciniais.....	39
2.2.4 Classificação dos Cogumelos Mediciniais e suas Implicações na Indústria de Alimentos.....	40
2.2.5 Propriedades Nutricionais dos Cogumelos Mediciniais.....	40
2.2.6 β -D-glucanas - Substâncias Bioativas Presentes nos Cogumelos Mediciniais....	41

2.2.6.1	Estrutura química das β -D-glucanas.....	41
2.2.6.2	Mecanismo de ação das β -D-glucanas	42
2.2.7	Ensaio Clínico com β -D-Glucanas.....	44
2.2.8	Conclusão	47
	Referências.....	48
2.3	ARTIGO DE REVISÃO: EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM COGUMELOS AGARICALES E OUTROS FUNGOS MEDICINAIS NA TERAPIA CONTRA O CÂNCER.....	52
	Resumo.....	53
	Abstract.....	54
2.3.1	Introdução.....	55
2.3.2	Metodologia.....	56
2.3.3	Alterações Metabólicas no Câncer.....	57
2.3.4	Processo de Formação do Câncer e Atuação dos Fatores Dietéticos nos Estágios de Carcinogênese.....	58
2.3.5	Propriedades Terapêuticas dos Cogumelos <i>Agaricales</i> e Outros Fungos Medicinais.....	58
2.3.6	Composição Química <i>versus</i> Valor Nutritivo.....	59
2.3.7	Ação das Principais Substâncias Bioativas dos Cogumelos com Efeitos Farmacológicos.....	62
2.3.8	Estudos Experimentais com Cogumelos <i>Agaricales</i> e Outros Fungos Medicinais.....	62
2.3.9	Ensaio Clínico com Cogumelos <i>Agaricales</i> e Outros Fungos Medicinais.....	64
2.3.10	Conclusão.....	69
	Referências.....	70
3	CAPÍTULO 3: OBJETIVOS.....	74
3.1	Objetivo Geral.....	75
3.2	Objetivos Específicos.....	75
4	CAPÍTULO 4: MATERIAIS E MÉTODOS.....	76
4.1	Tipo de Estudo.....	77
4.2	Extrato com Cogumelo <i>Agaricus sylvaticus</i>	77
4.3	Forma de Suplementação do <i>Agaricus sylvaticus</i>	78
4.4	Delimitação do Universo.....	78
4.5	Evolução Clínica.....	79
4.6	CrITÉrios de Avaliação Nutricional.....	80
4.7	Avaliação Bioquímica, Hematológica, Imunológica e Parâmetros Clínicos.....	82
4.8	Estudo Piloto.....	83
4.9	Análise Estatística.....	84
5	CAPÍTULO 5: RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	85
5.1	ARTIGO ORIGINAL: EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM FUNGOS <i>AGARICUS SYLVATICUS</i> NA GLICEMIA DE JEJUM DE PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, PLACEBO-CONTROLADO.....	86

	Resumo.....	87
	Abstract.....	88
5.1.1	Introdução.....	89
5.1.2	Materiais e Métodos.....	90
5.1.2.1	Metodologia do estudo.....	90
5.1.2.2	Amostra.....	90
5.1.2.3	Extrato com fungos <i>Agaricus sylvaticus</i>	91
5.1.2.4	Evolução clínica.....	92
5.1.2.5	Avaliação laboratorial.....	92
5.1.2.6	Análise estatística.....	93
5.1.3	Resultados.....	93
5.1.4	Discussão.....	99
5.1.5	Conclusão.....	104
	Referências.....	105
5.2	ARTIGO ORIGINAL: ALTERAÇÕES NOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E IMUNOLÓGICOS DE PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL SUBMETIDOS À SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM FUNGOS <i>AGARICUS SYLVATICUS</i>	107
	Resumo.....	108
	Abstract.....	109
5.2.1	Introdução.....	110
5.2.2	Materiais e Métodos.....	111
5.2.2.1	Informações gerais.....	11
5.2.2.2	Amostra.....	111
5.2.2.3	Extrato com <i>Agaricus sylvaticus</i>	111
5.2.2.4	Evolução do estudo.....	112
5.2.2.5	Avaliação laboratorial.....	113
5.2.2.6	Análise estatística.....	114
5.2.3	Resultados.....	114
5.2.4	Discussão.....	119
5.2.5	Conclusão.....	124
	Referências.....	128
5.3	ARTIGO ORIGINAL: ALTERAÇÕES GASTROINTESTINAIS EM PACIENTES NO PÓS-OPERATÓRIO DE CÂNCER COLORRETAL EM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E PLACEBO-CONTROLADO COM FUNGO <i>AGARICUS SYLVATICUS</i>	130
	Resumo.....	131
	Abstract.....	132
5.3.1	Introdução.....	133
5.3.2	Materiais e Métodos.....	134
5.3.2.1	Metodologia do estudo.....	134

5.3.2.2	Amostra.....	134
5.3.2.3	Extrato com fungos <i>Agaricus sylvaticus</i>	135
5.3.2.4	Evolução clínica.....	136
5.3.2.5	Avaliação das alterações gastrointestinais	136
5.3.2.5	Outros dados coletados.....	137
5.3.2.6	Análise estatística.....	137
5.3.3	Resultados.....	137
5.3.4	Discussão.....	144
5.3.5	Conclusão.....	151
	Referências.....	152
5.4	RESUMOS (ABSTRACTS) APRESENTADOS NO 27º CONGRESSO INTERNACIONAL DA ESPEN (<i>THE EUROPEAN SOCIETY FOR CLINICAL NUTRITION AND METABOLISM</i>), BRUXELAS - BÉLGICA E PUBLICADOS NA REVISTA CLINICAL NUTRITION.....	155
5.5	RESUMOS (ABSTRACTS) APRESENTADOS NO I CONGRESSO MUNDIAL DE SAÚDE PÚBLICA E VII CONGRESSO NACIONAL DA SOCIEDADE ESPANHOLA DE NUTRIÇÃO COMUNITÁRIA, BARCELONA - ESPANHA E PUBLICADOS NA REVISTA PUBLIC HEALTH NUTRITION.....	162
6	CAPÍTULO 6: CONCLUSÃO.....	180
	REFERÊNCIAS.....	182
	ANEXOS.....	195

LISTA DE TABELAS

REVISÃO DA LITERATURA

EFEITOS ANTITUMORAIS DE COGUMELOS COMESTÍVEIS DA FAMÍLIA *AGARICACEAE*

Tabela 1	Efeitos farmacológicos de algumas espécies de cogumelos testadas em animais.....	28
Tabela 2	Efeitos farmacológicos de algumas espécies de cogumelos testadas em humanos.....	29

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM COGUMELOS *AGARICALES* E OUTROS FUNGOS MEDICINAIS NA TERAPIA CONTRA O CÂNCER

Tabela 1	Composição nutricional de algumas espécies de cogumelos.....	60
Tabela 2	Provável mecanismo de ação de algumas substâncias contidas nos cogumelos.....	68

RESULTADOS E DISCUSSÃO: ARTIGOS ORIGINAIS

ALTERAÇÕES NOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E IMUNOLÓGICOS DE PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL SUBMETIDOS À SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM FUNGOS *AGARICUS SYLVATICUS*

Tabela 1	Resultados da série vermelha do hemograma e do ferro sérico do grupo placebo.....	125
Tabela 2	Resultados da série vermelha do hemograma e do ferro sérico do grupo <i>Agaricus sylvaticus</i>	125
Tabela 3	Resultados da série branca dos grupos placebo e <i>Agaricus sylvaticus</i>	127

ALTERAÇÕES GASTROINTESTINAIS EM PACIENTES NO PÓS-OPERATÓRIO DE CÂNCER COLORRETAL EM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E PLACEBO-CONTROLADO COM FUNGO *AGARICUS SYLVATICUS*

Tabela 1	Características da população estudada, $n = 56$	139
Tabela 2	Alterações no apetite e nas funções gastrointestinais apresentadas pelos grupos estudados.....	140

LISTA DE FIGURAS

RESULTADOS E DISCUSSÃO: ARTIGOS ORIGINAIS

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM FUNGOS *AGARICUS SYLVATICUS* NA GLICEMIA DE JEJUM DE PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, PLACEBO-CONTROLADO

Figura 1	Resultados dos testes de glicemia de jejum dos pacientes atendidos no Hospital de Base do Distrito Federal entre novembro 2004 e julho 2006...	95
Figura 2	Relação entre gênero, glicemia de jejum e IMC (eutrofia e sobrepeso/obesidade) dos pacientes do grupo placebo.....	96
Figura 3	Relação entre estadiamento e glicemia de jejum do grupo placebo.....	97
Figura 4	Relação entre gênero, glicemia de jejum e IMC (eutrofia e sobrepeso/obesidade) dos pacientes do grupo <i>Agaricus sylvaticus</i>	98
Figura 5	Relação entre estadiamento e glicemia de jejum do grupo suplementado com <i>Agaricus sylvaticus</i>	99

ALTERAÇÕES NOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E IMUNOLÓGICOS DE PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL SUBMETIDOS À SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM FUNGOS *AGARICUS SYLVATICUS*

Figura 1	Relação entre gênero (feminino – F; masculino - M) e níveis séricos de hemoglobina - Hg (g/dL), hematócrito - Ht (%), hemácias – Hm ($10^6/\mu\text{L}$) e ferro – Fe ($\mu\text{g/dL}$) do grupo placebo.....	126
Figura 2	Relação entre gênero (feminino – F; masculino - M) e níveis séricos de hemoglobina - Hg (g/dL), hematócrito - Ht (%), hemácias – Hm ($10^6/\mu\text{L}$) e ferro – Fe ($\mu\text{g/dL}$) do grupo <i>Agaricus sylvaticus</i>	126

ALTERAÇÕES GASTROINTESTINAIS EM PACIENTES NO PÓS-OPERATÓRIO DE CÂNCER COLORRETAL EM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E PLACEBO-CONTROLADO COM FUNGO *AGARICUS SYLVATICUS*

Figura 1	Principais sintomas gastrointestinais encontrados nos grupos placebo e <i>Agaricus sylvaticus</i> durante todo o período de acompanhamento.....	142
Figura 2	Evolução da dor abdominal nos grupos placebo e <i>Agaricus sylvaticus</i>	143

RESUMO

Fortes RC. **Efeitos hematológicos, imunológicos e na glicemia de jejum de pacientes com câncer gastrointestinal, em fase pós-operatória, após suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus***. 2007. 200 folhas. Dissertação [Mestrado] – Departamento de Nutrição, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília.

Os fungos *Agaricus sylvaticus* têm sido utilizados como suplemento dietético em pacientes com câncer devido às suas propriedades nutricionais, farmacológicas e medicinais. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da suplementação dietética com *Agaricus sylvaticus* na glicemia de jejum, nos parâmetros imunológicos e hematológicos e as repercussões no sistema digestório de pacientes no pós-operatório de câncer colorretal. O estudo constitui um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado. A amostra foi constituída por 56 pacientes (24 homens e 32 mulheres), em estádios I, II e III, alocados em dois grupos: suplementado com *Agaricus sylvaticus* (30 mg/kg/dia) e placebo, durante o período de seis meses. Foram realizadas três avaliações de glicemia de jejum, hemograma completo e ferro sérico ao longo do tratamento, além da avaliação nutricional e clínica. Os resultados foram analisados pelos programas Microsoft Excel 2003 e SPSS 14.0 e, foram considerados significativos para um valor de $p \leq 0,05$. As alterações gastrointestinais foram avaliadas através de formulário-padrão e anamnese dirigida-padrão, cujos resultados foram analisados de forma descritiva, utilizando os programas Microsoft Excel 2003 e Epi Info 2004 para Windows, versão 3.3.2. O estudo foi realizado no Hospital de Base do Distrito Federal e o protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. No grupo de pacientes suplementados com *Agaricus sylvaticus*, observou-se redução significativa da glicemia de jejum, aumento significativo de hemoglobina, hematócrito, hemácias, volume corpuscular médio, hemoglobina corpuscular média, concentração de hemoglobina corpuscular média e contagem de neutrófilos, aumento do apetite e redução da constipação, diarreia, diarreia alternada com constipação, flatulência, retenção de flatos, pirose, plenitude pós-prandial, náuseas, distensão e dor abdominais, fatos não observados no grupo placebo. Os resultados sugerem que a suplementação com fungos *Agaricus sylvaticus* é capaz de promover benefícios no metabolismo glicídico, nos sistemas hematopoiético, imunitário e digestório e, conseqüentemente, na qualidade de vida de pacientes com câncer colorretal.

Palavras-chave: Fungos *Agaricus sylvaticus*, metabolismo glicídico, sistema hematopoiético, sistema imunitário, sistema digestório, qualidade de vida, câncer colorretal.

ABSTRACT

Fortes RC. **Hematological, immunological and in fasting glycemia effects of patients with gastrointestinal cancer in post-surgical phase after dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* fungus.** 2007. 200 leaves. Dissertation [Master] - Nutrition Department, Science of Health School, University of Brasilia.

The *Agaricus sylvaticus* fungus has been used as dietary supplement in patients with cancer due to its nutritional, pharmacological and medicinal properties. The objective of this study was to evaluate the effects of a dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* in fasting glycemia, hematological and immunological parameters, as well as the consequences over the digestive system of patients with colorectal cancer during post-surgery phase. The study consists of a randomized, double-blind and placebo-controlled clinical trial. Samples of 56 enrolled patients (24 men and 32 women), stadiums phase I, II and III, separated into two groups: supplemented with *Agaricus sylvaticus* (30 mg/kg/day) and placebo, for six months. Three fasting glycemia, complete hemogram and serum iron evaluations were carried out throughout the treatment, besides nutritional and clinical evaluation. Results were analyzed with Microsoft Excel 2003 and SPSS 14.0 programs, and were significant considering its value of $p \leq 0.05$. Gastrointestinal alterations were evaluated in addition to form-standard and direct anamneses-standard whose results were analyzed in descriptive form, using the Microsoft Excel 2003 and Epi Info 2004 for Windows, version 3.3.2 programs. The study was carried out at the Base Hospital of the Federal District and the protocol was approved by the Health Department Research Ethics Committee - Federal District. Patients supplemented with *Agaricus sylvaticus*, presented significant reduction in fasting glycemia, significant increase in hemoglobin, hematocrit, erythrocyte, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin, mean corpuscular hemoglobin concentration, and neutrophils levels, increased appetite and reduced constipation, diarrhea, alternate diarrhea/constipation, flatulence, flatus retention, pyrosis, postprandial fullness, nausea, abdominal distention and abdominal pain, fact not observed in the placebo group. Results suggest that supplementation with *Agaricus sylvaticus* fungus is capable of promoting benefits in the glycidic metabolism, in hematopoietic, immune and digestive systems and in the quality of life of colorectal cancer patients.

Keywords: *Agaricus sylvaticus* fungus, glycidic metabolism, hematopoietic system, immune system, digestive system, quality of life, colorectal cancer.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O câncer, resultado do acúmulo de mutações seqüenciais múltiplas e alterações moleculares que culminam com metástases, é a segunda principal causa de mortalidade no Brasil (Fortes & Novaes, 2006), subseqüentemente às doenças cardiovasculares, quando não se consideram os óbitos decorrentes de causas externas (Novaes & Fortes, 2005).

O desenvolvimento do câncer resulta da interação entre fatores endógenos e ambientais, destacando-se a dieta que representa, cerca de, 35% das causas de neoplasias malignas quando inadequada (Fortes & Novaes, 2006, Fortes *et al*, 2007).

Além da dieta, diversos outros fatores relacionados ao processo de carcinogênese merecem destaque como hereditariedade, tabagismo, obesidade, inatividade física, exposição a determinados tipos de vírus, bactérias, parasitas, além do contato freqüente com substâncias carcinogênicas (Novaes & Fortes, 2005, Fortes *et al*, 2007).

Estimativas atuais indicam que 25% a 50% dos pacientes com neoplasias malignas apresentam desnutrição no momento do diagnóstico e que, no momento do óbito, todos estejam desnutridos (Fortes *et al*, 2006).

A desnutrição no câncer, conhecida como caquexia, possui manifestações clínicas variadas como anorexia, perda de peso, depleção de tecido adiposo e muscular, atrofia de órgãos viscerais, anemia, hipoalbuminemia, hiperlipidemia, intolerância à glicose, além de diversas alterações metabólicas mediadas por hormônios, citocinas e fatores de crescimento (Novaes & Fortes, 2005, Fortes & Novaes, 2006, Fortes *et al*, 2006).

Além desses fatores, as infecções associadas e o próprio tratamento convencional do câncer exibem graus variados de desnutrição devido às complicações e/ou efeitos colaterais como náuseas, vômitos, diarréia e anorexia que reduzem significativamente o aporte e a

absorção dos nutrientes, o que torna o paciente cada vez mais susceptível a infecções, agravando significativamente o seu estado nutricional (Fortes *et al*, 2006).

Evidências científicas têm demonstrado que alguns fungos medicinais contêm substâncias bioativas capazes de modular o processo de carcinogênese nos diferentes estágios da doença através de distintos mecanismos, exercendo, dessa forma, efeitos benéficos no tratamento do câncer (Fortes *et al*, 2006).

Neste contexto, esta dissertação visa investigar os efeitos do fungo *Agaricus sylvaticus*, pertencente à família *Agaricaceae*, mediante a condução de estudos clínicos em pacientes com câncer gastrointestinal.

Seguindo as recomendações da Pós-Graduação em Nutrição Humana da Universidade de Brasília, esta dissertação está estruturada na forma de artigos científicos e apresentada em 6 (seis) capítulos.

Todos os artigos científicos foram redigidos, segundo as exigências específicas de cada revista a qual foram submetidos, seguindo o estilo *Vancouver*. Porém, as demais estruturas foram redigidas de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT (2002), adotadas pela Universidade de Brasília.

No primeiro capítulo desta dissertação foi abordada a relevância do tema.

No segundo capítulo estão compreendidos os seguintes artigos de revisão:

- “Efeitos antitumorais de cogumelos comestíveis da família *Agaricaceae*”, publicado na Revista Nutrição Brasil, 2005; 4(4): 207-17, em processo de indexação na base de dados Lilacs e na base de revistas científicas latino-americana, administrada pela Bireme (São Paulo), no Brasil;
- “The immunomodulator role of β -D-glucans as co-adjuvant for cancer therapy” publicado na Revista Brasileira de Nutrição Clínica, 2006; 21(2): 163-8, publicação oficial da

Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (SBNPE) e Federación Latinoamericana de Nutrición Parenteral y Enteral (Felanpe), referenciada no Index Medicus Latino Americano (Lilacs) e;

- “Efeitos da suplementação dietética com cogumelos *Agaricales* e outros fungos medicinais na terapia contra o câncer”, publicado na Revista Brasileira de Cancerologia, 2006; 52(4): 363-71, indexada na base de dados Lilacs e Medline.

O terceiro capítulo apresenta os objetivos do estudo e, no quarto capítulo, uma descrição detalhada dos materiais e métodos utilizados.

No quinto capítulo estão descritos os resultados e discussão, compreendendo os seguintes artigos originais:

- “Effects of dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* fungus in fasting glycemia levels of patients with colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study” enviado para a Revista Clinical Nutrition (2007), indexada nas bases de dados Biosis, Cambridge Scientific, Abstracts, Current Contents/Clinical Medicine, Current Opinion in Lipidology, Cinahl, Embase/Excerpta Medica, Elsevier Biobase/Current Awareness in Biological Sciences, Medical Documentation Service, Reference Update, Research Alert, Scisearch, SIIC Database, UMI (Microform), Academy of Sciences of Russia e Medicus/Medline;

- “Alterations in hematological and immunological parameters of patients with colorectal cancer submitted to dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* fungus” enviado para a Revista Nutrition (2007), indexada nas bases de dados Automatic Subject Citation Alert, CAB Abstract, Cinahl, Current Contents/Life Sciences, Embase, Food Science and Technology Abstracts, Medline, Referativnyi Zhurnal, Scisearch & Scopus, e;

- “Alterações gastrointestinais em pacientes no pós-operatório de câncer colorretal em ensaio clínico randomizado e placebo-controlado com fungo *Agaricus sylvaticus*”, enviado

para a Revista de Nutrição (*Brazilian Journal of Nutrition*) - PUCCAMP (2007), indexada nas bases de dados Lilacs, CAB Abstract, Food Science and Technology Abstracts, Excerpta Medica, Chemical Abstract, Scielo, Popline e Nisc.

Neste capítulo também são descritos os resumos (abstracts) apresentados no 27º Congresso Internacional da ESPEN - *The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* - ocorrido em Bruxelas (Bélgica) e, publicados nos anais da Revista *Clinical Nutrition*, 2005; 24(1): 276-7, cuja indexação já foi referenciada:

- “Effects of nutritional supplementation with *Agaricus sylvaticus* in post-surgery patients with adenocarcinoma of gross intestine” e;
- “Alterations on the metabolism of lipids in post-surgery patients with colorectal cancer supplemented with *Agaricus sylvaticus* fungus”.

Ainda no quinto capítulo, os resumos (abstracts) apresentados no I Congresso Mundial de Saúde Pública e VII Congresso Nacional da Sociedade Espanhola de Nutrição Comunitária, ocorrido em Barcelona (Espanha) e publicados nos anais da Revista *Public Health Nutrition*, 2006; 9(7A): 236-7, indexada nas bases de dados Web of Science, Current Contents/Agriculture, Biology & Environmental Sciences, Current Contents/Clinical Medicine, CAB Abstracts, Medline, Embase/Excerpta Medica, Biosis, Database and Cinahl, Database Public Health Nutrition, são descritos:

- “Hematological profile of patients with colorectal cancer submitted to dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* mushroom after three-months treatment”;
- “Gastrointestinal alterations after three months of nutritional supplementation with *Agaricus sylvaticus* mushroom in patients with adenocarcinoma of gross intestine”;
- “Quality of life during dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* in patients with adenocarcinoma of gross intestine in post-surgery chemotherapy treatment”;

- “The impact of dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* on immune functions of post-surgical patients with colorectal cancer: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial” e;

- “Evaluation of total lymphocytes count and plasma proteins in patients with colorectal cancer supplemented with *Agaricus sylvaticus* fungus”.

No sexto e último capítulo, as conclusões gerais da dissertação, seguidas pela lista de referências e o detalhamento dos anexos.

REVISÃO DA LITERATURA

ARTIGO DE REVISÃO

**EFEITOS ANTITUMORAIS DE COGUMELOS COMESTÍVEIS DA
FAMÍLIA AGARICACEAE**

ANTITUMORAL EFFECTS OF EDIBLE AGARICALES MUSHROOM

*Novaes MRCG, Fortes RC
Revista Nutrição Brasil 2005; 4(4): 207-17*

RESUMO

O uso de quantidades suplementares de fungos *Agaricales* no suporte nutricional de portadores de câncer tem sido avaliado não apenas como simples implemento de substrato nitrogenado, mas especialmente considerando os seus efeitos farmacológicos, que possivelmente, possibilitam ampliar os mecanismos de defesa imunológicos envolvidos e, conseqüentemente, melhorar o prognóstico do paciente. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos farmacológicos de fungos *Agaricales* em portadores de câncer, mediante a revisão sistemática e crítica de artigos indexados nas bases de dados: Medline, Database, NCBI, Lilacs, Cochrane. Embora a utilização em quantidades farmacológicas como coadjuvante terapêutico de fungos *Agaricales* ofereça nova abordagem no suporte nutricional de pacientes com câncer, é necessária a realização de estudos clínicos, controlados e randomizados, visando estabelecer critérios para o uso em tratamento de pacientes portadores de câncer.

Palavras-chave: *Agaricaceae*, câncer, cogumelos comestíveis.

ABSTRACT

Supplementary quantities of edible mushrooms can be used not as a simple implement of nitrogen substrate, but fungi, especially of *Agaricales* order have pharmacological effects which can be useful in cancer treatment. The aim of this study was to assess the pharmacological effects of *Agaricales* fungi in patients with cancer through a systematical and critical review of literature using the following databases: Medline, Database, NCBI, Lilacs and Cochrane. The use of medicinal mushrooms may consist in a new therapeutical approach for cancer treatment although clinical controlled and randomized trials are needed to establish the criteria of using them in patients with cancer.

Keywords: *Agaricales*, cancer, edible mushrooms.

2.1 EFEITOS ANTITUMORAIS DE COGUMELOS COMESTÍVEIS DA FAMÍLIA *AGARICACEAE*

2.1.1 INTRODUÇÃO

O câncer, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), atinge a cada ano, 9 milhões de pessoas e mata cerca de 5 milhões sendo, atualmente, a segunda causa de óbitos por doença, na maioria dos países, subseqüentemente às doenças cardiovasculares, quando não se consideram os óbitos decorrentes de causas externas ^{1,2}.

No Brasil, o câncer representa a segunda causa de óbito na população adulta ³. De acordo com as previsões do Instituto Nacional de Câncer, a incidência da doença atingiria, no ano de 2003, 186.155 casos novos em homens e 216.035, em mulheres, com mortalidade de 68.350 e 58.610 casos, respectivamente. Em relação à distribuição geográfica, estimou-se que 8,21% dos casos ocorreriam no Nordeste, 9,11% no Norte, 12,3% no Centro-oeste, 13,96% no Sudeste e 17,07% no Sul ⁴. Em 1999, cerca de 1,8% dos gastos, em elevada complexidade, destinaram-se à área de oncologia e 12,8%, às internações hospitalares para o tratamento de pacientes com câncer ⁵.

Estudos experimentais em animais e clínicos indicam que durante o decorrer da vida, o excesso de gorduras saturadas, carboidratos simples, agrotóxicos e aditivos utilizados nos alimentos industrializados como conservantes, estabilizantes e flavorizantes, associados ou não ao baixo consumo de fibras presentes em frutas, verduras e legumes, podem aumentar o risco do desenvolvimento de câncer em humanos ^{6,7,8}.

Pacientes portadores de câncer apresentam incidência mais elevada de desnutrição, quando comparado com outras populações hospitalizadas ⁹ possuindo entre 2 e 20 vezes maiores chances de complicações na sua evolução clínica ¹⁰. Portadores de tumores de mama,

leucemias não-linfocíticas agudas, sarcomas e alguns subtipos de linfomas não-Hodgkin, apresentam-se com menor perda de peso e melhor prognóstico. Os portadores de tumores de cólon, próstata, pulmão e linfomas não-Hodgkin de subtipos de prognóstico desfavorável possuem intermediária frequência de perda de peso. Ao passo que, portadores de câncer gástrico e pancreático, apresentam frequência mais elevada de perda ponderal ⁹.

Os tumores malignos, especialmente aqueles cujo crescimento é lento, levam maior tempo do início da doença até serem diagnosticados, promovendo, dessa forma, catabolismo acentuado no hospedeiro, que pode culminar com a caquexia ¹¹.

A desnutrição no câncer, conhecida como caquexia, possui manifestações clínicas variadas como anorexia, perda de peso com degradação lipídica e protéica, atrofia da musculatura esquelética, presença de edema, miopatia, perda rápida de tecido adiposo, atrofia de órgãos viscerais, anergia, anemia, hipoalbuminemia, hipoglicemia, hiperlipidemia, intolerância à glicose, diversas alterações metabólicas ¹¹ mediadas por hormônios, citocinas e fatores de crescimento. Todas estas alterações culminam com perda significativa de tecido muscular com conseqüente balanço nitrogenado negativo ¹². Sendo que, um dos sistemas mais afetados é o gastrointestinal que, além de sua função nos processos digestivos e absorptivos dos nutrientes, é considerado importante órgão imunológico ao atuar como barreira à entrada de microrganismos ¹⁰.

Além desses fatores, as infecções associadas e os próprios tratamentos cirúrgicos, radioterápicos ou quimioterápicos freqüentemente exibem graus variados de desnutrição devido às complicações e/ou efeitos colaterais como náuseas, vômitos, diarreia, mucosites e anorexia que reduzem significativamente o aporte e a absorção dos nutrientes ¹¹, tornando o paciente susceptível a infecções que, por sua vez, reduzem o apetite e aumentam o requerimento energético ¹³.

Pesquisas envolvendo alternativas terapêuticas adjuvantes para portadores de câncer com o intuito de melhorar a qualidade de vida com o mínimo de efeitos adversos têm sido o propósito de vários estudos que tentam comprovar os efeitos imunomoduladores da suplementação dietética com fungos *Agaricaceae* no uso conjunto de terapias contra as neoplasias malignas ¹⁴.

O objetivo deste trabalho é revisar os efeitos da suplementação nutricional com cogumelos comestíveis *Agaricaceae* nos diversos tipos de câncer.

2.1.2 ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS NO PORTADOR DE CÂNCER

O desenvolvimento do estado catabólico persistente, promovido pela desnutrição protéico-calórica, compromete a defesa imunológica do hospedeiro, com alterações nos componentes da imunidade específica, expressa pela resposta humoral (linfócitos B) e por células imunes mediadoras (linfócitos T) e, não-específica, mediada por leucócitos polimorfonucleares e fagócitos mononucleares ¹⁵.

As principais citocinas envolvidas na gênese da caquexia são: TNF- α (fator de necrose tumoral alfa ou caquetina), IL-1 (interleucina 1), IL-2 (interleucina 2), IL-6 (interleucina 6), IFN- γ (interferon gama), fator inibitório de leucemia (fator D) e prostaglandina E (PGE₂) ¹⁶.

O TNF- α pode induzir a lipólise e inibir a síntese lipídica, aumentar a proteólise no músculo periférico ¹⁶, promover a glicogenólise e a mobilização de substratos energéticos periféricos necessários ao metabolismo hepático ¹⁷ e estimular a produção de IL-1 e IL-6 ¹⁶.

A IL-6 é uma citocina inflamatória que pode estar envolvida na degradação protéica muscular ¹⁶ e é responsável pela síntese de proteínas de fase aguda, sendo secretada pelo

macrófago e pelo fibroblasto em resposta a endotoxinas e, ao TNF- α e IL-1, respectivamente¹⁸.

A IL-1 estimula a síntese hepática de ácidos graxos, secreção de triacilgliceróis, lipólise e reduz a atividade da lipase lipoprotéica, estando envolvida na supressão da ingestão alimentar durante as infecções¹⁸.

O IFN- γ é sintetizado, predominantemente, pelos linfócitos T ativados. Atua sinergicamente com TNF- α , ocasionando redução da ingestão e inibição da lipase lipoprotéica nos adipócitos¹⁸ e pode induzir a síntese de IL-1 e IL-2, mas inibir a síntese de IL-10 e IL-8 por uma variedade de células¹⁶.

Além do fator D e da PGE₂, outras substâncias como, serotonina, leptina, fator de mobilização lipídica, fator de mobilização protéica, também estão envolvidas com muitas atividades biológicas relacionadas à caquexia¹⁶.

2.1.3 COGUMELOS COM PROPRIEDADES MEDICINAIS

Trabalhos científicos, apontando as propriedades medicinais e nutricionais dos fungos, têm levado a um maior interesse pelos cogumelos no Brasil. Existem pelo menos 10.000 espécies de cogumelos, 700, comestíveis, 50 a 200, com propriedades medicinais e, 50, espécies venenosas¹⁹. Os cogumelos de interesse comercial no Brasil são encontrados em cinco espécies da família *Agaricaceae*: *Agaricus bisporus* (Champignon de Paris), *Lentinus edodes* (Shiitake), *Pleurotus ostreatus*, *Pleurotus ostreatus* var. H-2 (Cogumelo Ostra), *Agaricus blazei* e *Agaricus sylvaticus* (Cogumelo do Sol)²⁰.

Atualmente, entre as espécies que exibem numerosas propriedades terapêuticas, além da família *Agaricaceae*, destacam-se as famílias *Polyporaceae*, *Pleurotaceae*, *Auriculariaceae*, *Tricholomataceae* e *Hydnaceae*²¹.

2.1.4 CLASSIFICAÇÃO E UTILIZAÇÃO DOS COGUMELOS

Os cogumelos são considerados medicamentos naturais com elevado valor medicinal²⁰, sendo classificados como alimentos nutracêuticos ou funcionais por exercerem diversas atividades biológicas com funções imunomoduladoras e antitumorais²² e, alimentos nutracêuticos devido aos atributos medicinais, além dos nutricionais com grande potencial quando consumidos como suplementos dietéticos. Podem, também, ser utilizados como fármacos através da extração de substâncias ativas ou de produtos de fermentações industriais, bem como, produzidos quimicamente pela indústria farmacêutica²³.

Entre os compostos derivados de fungos são comercializados o Lentinan® (*Lentinus edodes*), o Krestin® (*Trametes versicolor*), Schizophyllan® (*Schizophyllum communis*), Grifron® Maitake (*Grifola frondosa*), Reishi® (*Ganoderma lucidum*), Cordychi® (*Cordyceps sinensis* + *Ganoderma lucidum*), Cogumelo do Sol® (*Agaricus sylvaticus*), dentre outros.

No Brasil, β -glucanas, substâncias extraídas do fungo *Saccharomyces cerevisiae*, estão sendo comercializadas pelo Laboratório Hebron, como imunomodulador.

2.1.5 COMPOSIÇÃO QUÍMICA E VALOR NUTRICIONAL DOS COGUMELOS

Os cogumelos são constituídos de, aproximadamente, 90% de água. Os 10% restantes apresentam o seguinte percentual: 10%-40% de proteínas, 2%-8% de lipídeos, 3%-

28% de carboidratos, 3%-32% de fibras, 8%-10% de sais minerais e possuem quantidades apreciáveis de algumas vitaminas ¹⁹.

Em relação ao aporte protéico, o seu elevado valor nutricional se explica não apenas pela quantidade, mas, principalmente, pela qualidade nutricional, pois apresentam teores elevados de proteína de boa qualidade, contêm todos os aminoácidos indispensáveis, além de serem ricos em lisina e leucina que são aminoácidos que estão presentes em quantidades reduzidas ou até mesmo ausentes na maioria dos cereais da alimentação cotidiana ²³.

O teor de gorduras totais é relativamente baixo, porém possuem alta porcentagem de ácidos graxos poliinsaturados considerados essenciais ao organismo, particularmente, ácidos linoléico e araquidônico e, baixa proporção de ácidos graxos saturados e colesterol. Além de possuírem outros lipídios, tais como: ácidos graxos livres, mono-, di- e triglicérides, esteróis, fosfolipídeos ²³ como lectina, terpenóides e fenóis ¹⁹.

Os cogumelos também possuem teores relativamente elevados de carboidratos, fibras ²³, β -glucanas, β -proteoglicanas ²⁰, heteroglicanas, quitina, peptidoglicanas e outras substâncias ativas como nucleotídeos ²⁴.

Com relação aos minerais, os cogumelos exibem grandes quantidades, especialmente de potássio, cálcio, fósforo, magnésio, ferro, zinco ¹⁹ e sódio. Metais pesados como chumbo, mercúrio e cobre que são nocivos à saúde quando ingeridos excessivamente, também podem estar presentes, especialmente se água utilizada no processo de cultivo não estiver isenta destes metais ²³.

Os cogumelos são fontes de diversas vitaminas, particularmente, das hidrossolúveis, tais como: niacina (ácido nicotínico), tiamina (vitamina B₁), riboflavina (vitamina B₂), biotina (vitamina B₇) e ácido ascórbico (vitamina C), além de conterem pró - vitaminas A e D (ergosterol) ¹⁹.

2.1.6 PRINCÍPIOS ATIVOS DOS COGUMELOS QUE POSSUEM EFEITO FARMACOLÓGICO

Um número de moléculas bioativas, com imprescindíveis propriedades farmacológicas tem sido identificadas e isoladas em numerosas espécies de cogumelos. Essas substâncias incluem os polissacarídeos, polissacaropeptídeos, polissacarídeos-proteínas que exercem atividades antitumorais e imunomoduladoras; lectinas com atividades imunomodulatória, antiproliferativa, antitumoral e hipotensiva²⁵. Além de outras substâncias que exercem diversas propriedades antivirais, antitrombocítica, antibiótica, antiinflamatória, hipoglicêmica e hipocolesterolêmica¹⁹.

Estudos demonstraram que as β -glucanas apresentam atividades antitumorais²⁶, as β -proteoglicanas apresentam componentes ativos em sua parede celular, com atividade antitumoral²² e antitrombocítica²⁷, as heteroglucanas, quitina, peptideoglicanas e ácidos nucléicos (RNA), exibem igualmente efeitos antitumorais²⁴, a lectina exerce efeito antitumoral²⁵, antimutagênico²⁸ e hemaglutinizante²⁹, o ergosterol atua como anticarcinogênico³⁰ e inibidor da angiogênese³¹, os triterpenos possuem atividades antiinflamatória, antiviral, hipocolesterolêmica³², hepatoprotetora e anti-hepatite B³³, o muscol e ácido ibotênico agem contra a esquizofrenia³⁴, o ácido linoléico como bactericida e os esteróides agem contra os tumores²², o ácido fascicúlico como antimicrobiano e inibidor da 3- α -hidroxiesteróide³⁵, erinacinas e hericenonas como estimulantes do crescimento de neurônios³⁶ e arginina²⁶.

2.1.7 MECANISMO DE AÇÃO DE ALGUNS PRINCÍPIOS ATIVOS

Os mecanismos de ação dos princípios ativos encontrados nos cogumelos não estão completamente elucidados¹⁴.

2.1.7.1 Lectina

As lectinas (L) isoladas do corpo de frutificação de diversos fungos podem exibir atividades antitumorais como LVV (*Volvariella volvacea*) que demonstrou atividade antitumoral contra as células do sarcoma 180, LGF (*Grifola frondosa*), atividade citotóxica contra células tumorais humanas (HeLa), LAB (*Agaricus bisporus*) atividade antiproliferativa contra células cancerosas colônicas humanas (HT29) e células do câncer de mama (MCF-7) e LTM (*Tricholoma mongolicum*) atividade inibitória de células do mastocitoma *in vitro* (P815) e do sarcoma 180 *in vivo* em ratos ²⁵.

LVV exibiu atividade mitogênica significativa através dos receptores de células T em ratos e induziu, subsequente, o influxo de cálcio intracelular ²⁸.

LAB demonstrou efeito antiproliferativo nas células colônicas malignas com potencial terapêutico significativo como agente antineoplásico ³⁹. O efeito antitumoral de LAB pode ser devido à inibição da proliferação celular epitelial por bloqueio de importação de proteína para o núcleo ²⁵.

LAA (*Agrocybe aegerita*) inibiu significativamente o crescimento de várias linhagens de células tumorais humanas e do sarcoma 180 em ratos e, a viabilidade de células tumorais *in vivo* do sarcoma 180, demonstrando que o efeito antitumoral exercido por esta lectina ocorre via indução da apoptose e de atividades DNase ²⁵.

Assim como as drogas antitumorais que induzem a apoptose em células cancerosas, as lectinas encontradas em algumas espécies de cogumelos também possuem propriedades indutoras de apoptose nas células tumorais. A apoptose é considerada por ser o mecanismo primário contra as neoplasias malignas ²⁵.

2.1.7.2 Glucanas

Tem sido estabelecido que os polissacarídeos β -D-glucanas possuem efeito inibitório no crescimento tumoral ²⁴ onde o provável mecanismo de ação, no sistema imune, envolve a ativação e a expansão clonal de células T. A interação entre as células T e os antígenos inicia uma cascata de eventos bioquímicos e expressão genética que induzem o restante das células T a entrarem no ciclo celular, iniciando a proliferação e a diferenciação ²².

As β -D-glucanas podem atuar indiretamente no organismo através do sistema imunológico. O antígeno (β -D-glucana) é fagocitado por macrófagos que, por sua vez, o conduzem ao setor T (timo dependente) que é constituído por linfócitos supressores e auxiliares (imunidade mediada por células) e, ao setor B (bursa dependente), constituído por plasmócitos que promovem a formação do setor mediado por anticorpos. Os linfócitos CD-8, por atuação do antígeno, adquirem alta toxicidade específica – CTL (CD-8 citotóxicos). Anticorpos anticélulas tumorais ou anti-HIV também podem atuar sobre linfócitos CD-8, determinando-lhes citotoxicidade dependente de anticorpos específicos (ADCC) ³⁷.

Dessa forma, os polissacarídeos β -D-glucanas atuam no organismo humano aumentando as funções imunológicas, estimulando a ativação das células *Natural Killer* (NK), linfócitos T, linfócitos B e células complementares, acarretando um aumento do número de macrófagos e monócitos, promovendo a proliferação e/ou produção de anticorpos e de várias citocinas como as interleucinas 2 e 6, interferon, fator de necrose tumoral, evitando a regeneração e a metástase do câncer ³⁸.

Lentinan® e Schizophyllan® são produtos comerciais compostos por β -glucanas. Injeções de Lentinan® em ratos produziu redução de 80% no tamanho tumoral ou completa regressão do tumor na maioria dos animais testados. Em pacientes com câncer de estômago

avançado e recorrente, câncer de mama e câncer de cólon e reto, a terapia com Lentinan® demonstrou resultados satisfatórios através do prolongamento de vida desses pacientes sem apresentar efeitos tóxicos¹⁴.

Lentinan® potencializa as defesas imunológicas do hospedeiro por promover a maturação, diferenciação e proliferação de células linfóides e outras células importantes para o sistema imunológico.

Schizophyllan® demonstrou atividade antitumoral contra formas sólidas e ascíticas do sarcoma 180, bem como contra forma sólida do sarcoma 37, sarcoma Erlich, sarcoma Yoshida e carcinoma de pulmão de Lewis. Quando administrado logo após ou concomitante a radioterapia, Schizophyllan® obteve resultados satisfatórios contra danos radioativos e restaurou a mitose de células da medula óssea que foram suprimidas pelas drogas quimioterápicas¹⁴.

Estudos clínicos com Schizophyllan® demonstraram efeito imunomodulador em pacientes com câncer gástrico recorrente e inoperante, câncer cervical no estágio 2 e carcinoma cervical avançado¹⁴.

Schizophyllan® pode promover a ativação dos macrófagos tanto *in vitro* quanto *in vivo*, resultando no aumento da atividade de diversas células de defesa imunológica¹⁴.

2.1.7.3 Ergosterol

A administração oral e intraperitoneal do ergosterol, isolado das frações lipídicas de *Agaricus blazei* em ratos com sarcoma 180, reduziu o volume do tumor e inibiu o crescimento tumoral, respectivamente, sem ocasionar efeitos colaterais que normalmente são causados

pelas drogas quimioterápicas como redução da massa corpórea ou do tecido adiposo epididimal, diminuição do número de leucócitos e da massa do timo e do baço³¹.

Outro estudo demonstrou que o ergosterol pode inibir a neovascularização induzida pelo crescimento tumoral, apesar de não apresentar efeito citotóxico direto nas células do sarcoma 180 *in vitro*³¹.

Estudos *in vitro* foram conduzidos para avaliar os efeitos de frações lipídicas de *Agaricus blazei* sobre a neovascularização induzida pelo carcinoma pulmonar de Lewis. Os resultados demonstraram que o ergosterol e o seu metabólito ergocalciferol inibiram significativamente a neovascularização induzida por esse tumor³¹.

Os efeitos inibitórios do ergosterol na neovascularização induzida pelo tumor foram comprovados *in vivo* em ratos (fêmeas) C57BL/6. Os resultados indicam que o ergosterol pode inibir diretamente a neovascularização induzida pelo tumor e que a atividade antitumoral do ergosterol pode ser devida a inibição direta da angiogênese induzida pelo tumor sólido, demonstrando que o ergosterol é uma substância antiangiogênica³¹.

O ergosterol é um precursor do ergocalciferol. O colecalciferol inibe a angiogênese. O ergocalciferol pode inibir igualmente a angiogênese o que explica, em parte, o efeito antitumoral dessas substâncias³¹.

2.1.7.4 Proteoglicanas

Duas proteoglicanas (Krestin®) foram extraídas do fungo *Coriolus versicolor*: PSK (polissacarídeo K) e PSP (polissacarídeo-peptídeo)⁴⁰.

PSK aumentou significativamente a sobrevida de pacientes portadores de câncer nasofaríngeo, câncer de esôfago, câncer de estômago, câncer de cólon e reto, câncer de pulmão e câncer de mama ⁴⁰.

PSP aumentou por cinco anos a sobrevida de pacientes com câncer de esôfago e melhorou significativamente a qualidade de vida, o alívio dos sintomas e o sistema imunológico em 70-97% dos pacientes com câncer de estômago, câncer de esôfago, câncer de pulmão, câncer ovariano e câncer cervical ⁴⁰.

PSK e PSP podem estimular a produção de células imunológicas, amenizar os sintomas ocasionados pela quimioterapia, melhorar a infiltração tumoral pelas células T citotóxicas ⁴⁰.

PSK também demonstrou aumento do tempo de sobrevida de ratos radiados através da estimulação da atividade fagocitária dos macrófagos e melhoria das funções do sistema reticuloendotelial ¹⁴.

2.1.7.5 Arginina

A arginina é um dos aminoácidos presente nos fungos *Agaricaceae* ²⁶. A arginina é descrita como estimuladora do hormônio de crescimento hipofisário e está relacionada com o aumento da atividade das células NK, células T *Helper* e com o estímulo da produção de citocinas como IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α ⁴¹.

Os efeitos da suplementação dietética com arginina sobre os tumores induzidos por carcinógenos demonstraram redução do crescimento tumoral ⁴².

Estudos experimentais sugerem que a arginina pode ser responsável pelo aumento do peso do timo, da atividade das células NK e pela inibição do crescimento tumoral e aumento da sobrevivência de ratos ⁴².

A suplementação oral de 50 mg/kg/dia de arginina, num período de um ano, reduziu o número total de tumores e aumentou a sobrevivência em ratos ⁴³.

Dados clínicos demonstraram que a suplementação parenteral com arginina, em pacientes com trauma cirúrgico, reduziu as perdas nitrogenadas em 60% dos casos e que a suplementação enteral de arginina também pode estar associada à redução do tempo de internação hospitalar de pacientes, no pós-operatório de intervenções cirúrgicas de grande porte por câncer ⁴³.

Estudos experimentais e clínicos sugerem que a arginina promove o aumento da imunidade através da liberação do hormônio de crescimento, estímulo na produção de óxido nítrico, hidroxiprolina, citocinas e poliaminas ⁴³.

2.1.8 EFEITOS ADVERSOS E TOXICIDADE

Observou-se que a administração de 10,5% e 2,5% de *Agaricus bisporus* liofilizados na dieta de ratos com seis meses de idade, induziu a formação de tumores hepáticos, ovarianos e de estômago em alguns grupos.

Entretanto, os efeitos adversos dos cogumelos medicinais não são descritos detalhadamente na literatura e estudos demonstram não haver toxicidade significativa com o uso dos cogumelos nas doses recomendadas ⁴⁴.

2.1.9 ESTUDOS EXPERIMENTAIS

Vários estudos, em animais de laboratório e em humanos portadores de diversas doenças, particularmente, câncer, conseguiram provar o papel imunomodulador dos princípios ativos contidos em várias espécies de cogumelos.

As tabelas 1 e 2 ilustram os efeitos farmacológicos de algumas espécies de cogumelos testadas em modelos experimentais e em humanos, respectivamente.

2.1.9.1 Estudos em Animais

Diversos estudos *in vitro* têm sugerido que extratos aquosos do cogumelo *Coriolus versicolor* (CV) possui atividade citotóxica seletiva contra certas células tumorais. Xu reportou que o crescimento de vários tipos de células cancerígenas humanas como câncer gástrico, câncer de pulmão, leucemia e linfoma, foram inibidos significativamente com 1mg/ml de extratos de CV após 72 horas de incubação. Yang *et al.*, demonstraram resultados similares com fração purificada de CV ácido que inibiu o crescimento de linhagens de células leucêmicas humanas, de células do câncer hepático e do câncer de estômago na dosagem de 100µg/ml após 96 horas de incubação, mas exerceu poucos efeitos em linhagens de células normais como as do fígado fetal humano e células pulmonares. Wan *et al.*, atribuíram a atividade antitumoral de extratos de CV à ação inibitória seletiva contra a síntese e divisão de DNA celular melhor que apoptose ⁴⁵ (Tabela 1).

Estudos *in vivo*, após administração prolongada com extratos de CV, demonstraram redução tumoral significativa, em ratos, inoculados com células leucêmicas, carcinoma nasofaríngeo, adenocarcinoma pulmonar, câncer hepático, fibrosarcoma, mastocitoma, tumor mamário, sarcoma (NH₂, Walker 256, MCS-8, MCS-1, MC-2, melanoma B16) ou câncer de cólon. Os extratos também demonstraram efetividade na profilaxia contra o câncer de esôfago, cólon, mama, fígado, pulmão e bexiga ⁴⁵.

Em alguns estudos animais, *in vivo*, extratos de CV exerceram atividades antifúngicas e antibacterianas contra diversos patógenos como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* e *Streptococcus pneumoniae*. A administração intraperitoneal foi mais efetiva que a administração oral. Os efeitos antimicrobianos observados se devem a ativação de células polimorfonucleares e secreção aumentada de citocinas antimicrobianas (IL-1, fator de necrose tumoral, etc.). Extratos de CV também demonstraram efeitos antivirais *in vitro* ⁴⁵.

Em um estudo, após a indução de carcinógenos em ratos e administração de 5% de uma dieta contendo *Hypsizygus marmoreus* (cogumelo seco) no grupo controle, a carcinogênese foi investigada. Ao final de 76 semanas de observação, constatou-se que 21 dos 36 ratos não tratados desenvolveram tumor, ao passo que, apenas três dos 36 ratos que receberam o tratamento com cogumelo, apresentaram o desenvolvimento tumoral, demonstrando que tanto o mecanismo inibitório quanto a atividade preventiva do câncer por ação dos cogumelos se deve à imunopotenciação ¹⁴ (Tabela 1).

Após isolamento de lentinana do cogumelo *Lentinus edodes*, esta foi testada através do uso de Sarcoma 180 transplantado em ratos *CD-1/ICD*. Posteriormente, a lentinana demonstrou atividade antitumoral proeminente não apenas contra os tumores alogênicos, mas também contra vários tumores sinérgicos e autônomos. As injeções de lentinana nos ratos produziram ou 80% da redução tumoral ou completa regressão na maioria dos animais testados ¹⁴.

2.1.9.2 Estudos Clínicos

Cinquenta e seis pacientes portadores de câncer em estágio tardio (12 carcinomas gástricos, 19 carcinomas hepáticos, 11 carcinomas do intestino grosso e 6 carcinomas

nasofaríngeo), tratados corretamente com quimioterapia e radioterapia, participaram de um estudo onde dos 56 casos, 30 casos constituíram o grupo experimental e, 26 casos o grupo controle (comparação). No grupo experimental, os pacientes foram tratados com tabletes de polissacarídeos, 3 vezes ao dia, sendo 4 tabletes por vez (6 g/dia), iniciando uma semana antes da quimioterapia e radioterapia. O grupo controle foi tratado com Poliactina-A (polissacarídeo isolado de cultura alfa de estreptococos hemolítico), sendo 1 tablete de 10 mg, 3 vezes ao dia (30 mg/dia), iniciando também uma semana antes do tratamento quimio e radioterápico. Após dois meses, o grupo controle teve pequenas alterações nas reações do trato digestivo e a melhoria do número total de células sangüíneas foi menor que no grupo experimental. Concluiu-se, neste estudo, que os polissacarídeos podem inibir a síntese protéica de células neoplásicas, aliviar as reações tóxicas causadas pelas drogas anticancerígenas, melhorar a imunidade inespecífica e a secreção de IgA, estimular a função dos macrófagos e monócitos, aumentar a imunidade celular, apresentando melhores efeitos imunomoduladores quando comparado com Poliactina-A ⁴⁶ (Tabela 2).

Duzentos e setenta e cinco pacientes com câncer gástrico avançado ou recorrente receberam apenas um dos dois tipos de quimioterapia (mitomicina C com 5-fluoracil ou *Tegafur*) ou com injeções de lentinana. Os melhores resultados foram obtidos quando lentinana foi administrada antes da quimioterapia e nos pacientes com lesão primária que não tinham feito a quimioterapia previamente. Os resultados foram avaliados baseando-se na prolongação de vida, regressão tumoral ou das lesões e melhora da resposta imunológica ¹⁴.

Trinta e três pacientes com câncer gástrico, em vários estágios da doença, participaram de um estudo que avaliou os efeitos de lentinana pelo menos seis meses após terem feito gastrectomia. Embora a maioria da dose comumente utilizada no regime de lentinana é de 2 mg, depois de 1 semana, esses pacientes receberam 2 mg de lentinana quatro

vezes por 2 ou 4 intervalos semanais. Observou-se um aumento de mais de 50% da produção basal de IL-1 pelos macrófagos em cerca de 70% dos pacientes. Este efeito foi mais significativo naqueles pacientes que receberam lentinana por 4 semanas quando comparado com aqueles que receberam esse tratamento por 2 semanas apenas¹⁹ (Tabela 2).

Em outro estudo clínico, 20 pacientes com leucemia não-linfocítica aguda foram divididos em dois grupos: grupo experimental (tratado com 20 g de *Agaricus blazei*, 3 vezes ao dia) e grupo controle (recebeu placebo). Todos os pacientes foram tratados com quimioterapia. Dos 10 pacientes do grupo experimental, 8 alcançaram completa remissão tumoral e 2 pacientes permaneceram sem remissão. A taxa de eritrócitos, granulócitos e grandes células nucleares retornaram aos níveis normais num período de 7 a 8 dias ao final da quimioterapia. Entre os pacientes do grupo controle, 5 pacientes alcançaram completa remissão, 2 remissão parcial e 3 não tiveram remissão. As células sanguíneas de 8 pacientes retornaram aos níveis normais com 14-21 dias após quimioterapia, entretanto 2 pacientes permaneceram com taxas celulares anormais. Observou-se aumento nas quantidades de IgM no grupo que recebeu *Agaricus blazei* e no grupo controle não foram detectadas modificações⁴⁷.

2.1.10 CONCLUSÃO

Evidências científicas demonstram que a suplementação nutricional com cogumelos comestíveis *Agaricaceae* em portadores de câncer possui efeitos benéficos, podendo ser utilizada como uma nova perspectiva terapêutica para o tratamento do câncer. Entretanto, estudos clínicos controlados e randomizados adicionais são necessários para elucidar detalhadamente os mecanismos de ação, efeitos farmacológicos, reações adversas e toxicidade dos cogumelos em diferentes tipos de câncer.

Tabela 1 - Efeitos farmacológicos de algumas espécies de cogumelos testadas em animais

Referência	Espécie de cogumelo	Princípio ativo	Dosagem	Grupo alvo/tumor	Resultados
48	<i>Grifola frondosa</i>	Grifolana	4; 20; 100 e 200 µg/kg x 5 intraperitoneal	Sarcoma 180 (sólido) em ratos ICR	Inibição do tumor nas dosagens de 20 µg e, 100 e 200 µg para > 38% e > 99%, respectivamente.
49	<i>Grifola frondosa</i>	Grifolana	4; 7,5; 20; 100 µg/kg x 5 intraperitoneal	Sarcoma 180 (sólido) em ratos machos ICR	Inibição tumoral nas dosagens de 7,5 e 20 µg e, 100 µg para 93% e > 99%, respectivamente.
44	<i>Lentinus edodes</i>	Corpo de frutificação do cogumelo seco	10% – 20%	Ratos com tumor	Inibição dos tumores transplantados.
50	<i>Agaricus blazei</i>	Complexo protéico α(1,6)glucana e α(1,4)glucana	Frações solúveis em água quente via oral	Sarcoma 180 em ratos	Redução tumoral significativa (p<0,05).
31	<i>Agaricus blazei</i>	Frações lipídicas (ergosterol)	400 e 800mg/kg via oral por 20 dias 5, 10 e 20 mg/kg intraperitoneal por 5 dias	Sarcoma 180 em ratos	Redução significativa do crescimento tumoral. Inibição da neovascularização induzida pelo tumor.
45	<i>Coriolus versicolor</i>	Extratos aquosos	1 mg/ml de extratos de <i>Coriolus versicolor</i> após 72 horas de incubação	Câncer gástrico, pulmonar, leucemia e linfoma	Inibição do crescimento de células tumorais.
14	<i>Hypsizygus marmoreus</i>	Cogumelo seco	5%	Carcinoma induzido em 36 ratos	21 dos 36 ratos não tratados desenvolveram tumor ao final de 76 semanas de observação e, apenas 3 dos 36 ratos que receberam o tratamento com <i>Hypsizygus marmoreus</i> desenvolveram tumor, demonstrando efeito imunopotencializador.
51	<i>Agaricus blazei</i>	Extratos solúveis em água	Solução de 0,9% de NaCl nos grupos 1 e 6. Extratos aquosos de <i>Agaricus blazei</i> (1,2; 5,6; 11,6; 11,5 e 11,5 mg/ml) oralmente por 6 semanas após 2 semanas do início do tratamento nos grupos 3 a 6	Hepatocarcinogênese em ratos adultos Wistar	O tratamento de extratos aquosos de <i>Agaricus blazei</i> após estágio inicial da carcinogênese hepática não exerceu efeito protetor contra o desenvolvimento de lesão preneoplásica hepática induzida por dietilnitrosamina.

Tabela 2 - Efeitos farmacológicos de algumas espécies de cogumelos testadas em humanos

Referência	Espécie de cogumelo	Princípio ativo	Dosagem	Grupo alvo/tumor	Resultados
52	<i>Coriolus versicolor</i>	PSP (Micélio - Cov-1)	3 g/dia por 2 meses de PSP + quimioterapia ou apenas quimioterapia	82 pacientes com carcinoma gástrico	Aumento significativo ($p < 0,05$) da atividade das células NK, IL-2, CD4, CD8 quando comparado com o grupo controle.
53	<i>Grifola frondosa</i>	D-fração- β -glucana	D-fração e tabletes de maitake aliados à quimioterapia	15 mulheres com câncer de mama em estágio avançado	86,7% tiveram os seguintes resultados: \downarrow do tamanho tumoral, melhoria nos testes séricos, \downarrow dos vômitos e \uparrow do apetite.
19	<i>Lentinus edodes</i>	Lentinana	2 mg de lentinana, após 1 semana, 4 vezes por 2 ou 4 intervalos semanais	33 pacientes com carcinoma gástrico em vários estágios da doença e pelo menos 6 meses após terem feito gastrectomia	Aumento $> 50\%$ da produção basal de IL-1 pelos macrófagos em 70% dos pacientes. Efeito mais significativo nos pacientes que receberam lentinana por 4 semanas quando comparado com aqueles que receberam esse tratamento por 2 semanas.
54	<i>Agaricus bisporus</i>	Corpo frutífero	2,5; 5 ou 10 μ l (extrato liofilizado)	Câncer de mama	Supressão da atividade aromática <i>in situ</i> na dose dependente. Inibição da proliferação celular/HCF-7.
46	<i>Agaricus blazei</i> <i>Lentinus edodes</i> <i>Grifola frondosa</i> <i>Ganoderma lucidum</i> <i>Coriolus versicolor</i> <i>Cordyceps sinensis</i>	Mistura de polissacárides de 6 cogumelos medicinais em tabletes de 500 mg; Poliactina A	4 tabletes, 3 vezes ao dia (6 g total) de mistura de cogumelos; 10 mg de poliactina A, 3 vezes ao dia (30 mg/dia)	Carcinoma gástrico, carcinoma hepático, carcinoma de pulmão, carcinoma de intestino grosso e carcinoma nasofaríngeo	Poucas alterações no trato digestivo após a quimioterapia e radioterapia em pacientes do grupo controle e a melhora do número total de células vermelhas foram menos expressivas que no grupo experimental. A imunidade não específica aumentou após o tratamento. O aumento da secreção de IgA e melhora da atividade de células NK e monócitos também foram observados.

REFERÊNCIAS

1. Dias MCG. Câncer. In.: Cuppari, L. Nutrição Clínica no Adulto. São Paulo: Manole; 2002. p.223-34.
2. Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CCJ, Plum F. Doenças Neoplásicas. Cecil Medicina Interna Básica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 1998. p.407-423.
3. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 1999. Rio de Janeiro. 2000.
4. Câncer no Brasil: presente e futuro. Rev Assoc Med Bras 2004; 50(1): 1-1.
5. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Assistência hospitalar no SUS: 1995-1999. Brasília. 2000.
6. Craig WJ. Health-promoting properties of common herbs. American Journal of Clinical Nutrition 1999; 70(3S): 491-99.
7. Riboli E, Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. American Journal of Clinical Nutrition 2003; 78(3S): 559-69.
8. Slattery ML, Curtin KP, Edwards SL, Schaffer DM. Plant foods, fiber, and retal cancer. Journal of Clinical Nutrition 2004; 79(2): 274-81.
9. Torres HOG, Ferreira TRAS. Doente em câncer. In.: Neto FT. Nutrição Clínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, p.394-399.
10. Correia MITD, Cabral ELB. Imunonutrição. In: Neto FT. Nutrição Clínica Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, p.427-430.
11. Matthys P, Billiau A. Cytokines and cachexia. Nutrition 1997; 13(9): 763-69.
12. Waitzberg DL. Nutrição e Câncer. Revista Nutrição em Pauta 2002. Ano x. n.56. p.32-40.
13. Rickard *et al.* Advances in nutrition care of children with neoplastic disease: a review of treatment, research, and application. Continuing Education 1986; 86(12): 106-76.
14. Wasser SP. Medicinal Mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. Appl. Microbiol. Biotechnol 2002; 60(3): 258-74.
15. Kern KA, Norton JA . Cancer cachexia. J Parenteral Enteral Nutr 1998; 12(3): 286-98.
16. Ych SS, Schuster MW. Geriatric cachexia: the role of cytokines. American Journal of Clinical Nutrition 1999; 70(2): 183-97.
17. Waitzberg DL. Câncer. In.: Waitzberg DL : Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. São Paulo: Atheneu, 2000, p.1381-93.

18. Lagstein NH, Norton JA. Mechanisms of cancer cachexia. *Hematol/Oncol Clin Nutr Am* 1991; 5(1): 103-23.
19. Borchers AT, Stern JS, Hackman RM, Keen CL, Gershwin ME. Mushroom, tumors, and immunity. *PSEBM* 1999; 221(4): 281-93.
20. Urben AF, Uriartt AH. Princípios e cultivos de cogumelos pela técnica “Jun-Cao”. Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnológico 2002, p.50-83.
21. Urben AF. O cultivo de *Ganoderma lucidum* com “Juo-Cao”. Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnológico 2002, p.115-130.
22. Kuo YC, Huang YL, Chen CC, Lin YL, Chuang KA, Tsai WJ. Cell cycle progression and cytokine gene expression of human peripheral blood mononuclear cells modulated by *Agaricus blazei*. *Journal Lab Clin Med* 2002; 140(3): 176-87.
23. Amazonas MALA. Importância do uso de cogumelos: aspectos nutricionais e medicinais. Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnológico 2002, p.143-161.
24. Mizuno T, Saito H, Nishitoba T, Kawagishi H. Antitumor-active substances from mushrooms. *Food Rev Int* 1995; 11(1): 23-61.
25. Zhao C, Sun H, Tong X, Qi Y. School of life science, wuhan university, wuhan city, hubei province, 430072, people’s republic of china. *Biochem J* 2003; 374(Pt 2): 321-27.
26. Mizuno T, Zhuang C. “Maitake *Grifola frondosa*, pharmacological effects”. *Food Reviews International* 1995; 11(1): 135-49.
27. Pai SH, Jong SC, Lo DW. Uses of mushrooms. *Bioindustry* 1990; 1(1): 126-31.
28. Ho JC, Sze SC, Shen WZ, Liu WK. Mitogenic activity of edible mushrooms lectins. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1671 (1-3): 09-17.
29. Wang H, Ng TB. Isolation of a novel N-acetylglucosamine-specific lectin from fresh sclerotia of the edible mushroom *Pleurotus tuber-regium*. *Protein Expr Purif* 2003; 29(2): 156-60.
30. Stamets P, Yao CDW. Mycomedicinals: an information booklet on medicinal mushrooms. Olympia: MycoMedia, 1998.
31. Takaku T, Kimura Y, Okuda H. Isolation of an antitumor compound from *Agaricus blazei Murril* and its mechanism of action. *J Nutr* 2001; 131(5):1409-13.
32. Miles PC, Chang ST. Mushroom biology: concise basics and current developments. Singapore World Scientific 1997.
33. Gao Y, Zhou S, Huang M, Xu A. Antibacterial and antiviral value of the genus *Ganoderma* P. Karst. Species (*Aphylllophoromycetideae*). *International Journal of Medicinal Mushrooms* 2003; 5(3): 235-46.

34. Balakrishnan B, Nair MC. medicinal mushrooms. In.: Nair MC. Advances in Mushroom Biotechnology, Jodhpur: Scientific Publishers, 1994, p.27-30.
35. Kleiwächter P, Luhmann U, Schlegel B, Heinze S, Haltl A, Kiet TT, Grape U. New fasciculol-type triterpene compounds from *Hypholoma fasciculare*. J Basic Microbiol 1999; 39(5-6): 345-349.
36. Kawagishi H, Shimada A, Shirai R, Okamoto K, Ojima F, Sakamoto H, *et al.* Erinacines A, B, C, strong stimulators of nerve growth factor synthesis, from the mycelia of *Hericium erinaceum*. Tetrahedron Letters 1994; 35(10): 1569-72.
37. Veronesi R. Os cogumelos medicinais e seus comprovados feitos em inúmeras doenças humanas. RBM 2001; 58(11).
38. Mizuno T. A development of antitumor polysaccharides from mushroom fungi foods food ingredients. J Jpa 1996; 167: 69-85.
39. Wu AM, Wu JH, Herp A, Liu JH. Effect of polyvalencies of glycotopes on the binding of a lectin from the edible mushroom, *Agaricus bisporus*. Biochem J 2003; 371(Pt 2): 311-20.
40. Kidd PM. The use of mushroom glucans and proteoglycans in cancer treatment. Altern Med Rev 2000; 5(1): 4-27.
41. Novaes MRCG, Lima LAM, Ribeiro JEG, Magalhães AV, Sousa MV, Morhy L. Efeitos farmacológicos da suplementação dietética com arginina a 6% em tumores experimentais. Revista de Metabolismo e Nutrição 2003; 7(2): 230-36.
42. Novaes MRCG, Lima ABM. Efeitos da suplementação dietética com L-arginina no paciente oncológico. Uma revisão da literatura. Archivos Latino Americanos de Nutricion 1999; 49(4): 301-8.
43. Novaes MRCG, Beal FL. Suporte nutricional com arginina: perspectivas terapêuticas em portadores de câncer. Revista Soc Bras Farm Hosp 2003; 1: 14-19.
44. Chang R. Functional properties of edible mushrooms. Nutrition Reviews 1996; 54(11Pt2): S91-S3.
45. Chu KKW, Ho SSS, Chow AHL. *Coriolus versicolor*: a medicinal mushroom with promising immunotherapeutic values. Journal of Clinical Pharmacology 2002; 42: 976-84.
46. Wang R, Xu Y, Ji P, Wang X, John CH. Immune fx clinical trial of immune assist (a specific mixture de 6 medicinal mushroom extracts). Recovery Biostructural Medicine – Biomedica 2001.
47. Shimizu S, Kitada H, Yokota H, Yamakawa J, Murayama T, Izumi H *et al.* Activation of the alternative complement pathway by *Agaricus blazei* Murril. Phytomedicine 2002; 9(6): 536-45.

48. Ohno N, Adachi Y, Suzuki I, Sato K, Oikawa S, Yadomae T. Characterization of the antitumor glucan obtained from liquid-cultured *Grifola frondosa*. Chem Pharm Bull 1986; 34(4): 1709-15.
49. Ohno N, Hayashi M, Lino K, Suzuki I, Oikawa S, Sato K, *et al.* Effect of glucans on the antitumor activity of grifolan. Chem Pharm Bull 1986; 34(5): 2149-54.
50. Mizuno M, Morimoto M, Minato K, Tsuchida H. Polysaccharides from *Agaricus blazei* stimulate lymphocyte T-cell subsets in mice. Biosci Biotechnol Biochem 1998. 62(3): 434-7.
51. Barbisan LF, Barbisan ALTS, Moreira ELT, Salvadori DMF, Eira AF, Camargo JLV. *Agaricus blazei* (Himematsutake) does not alter the development of rat diethylnitrosamine-initiated hepatic preneoplastic foci. Cancer Sci 2003; 94: 188-92.
52. Liao ML, Zhao JM. The II stage clinical tests of PSP in the treatment of lung cancer. In.: Yang QY, Kwok CY. Proceedings of PSP International Symposium. Shanghai, China: Fudan University Press, 1993, p.243-56.
53. Dolby V. An extract from maitake mushroom is an important anti-cancer. Better Nutrition 1997; 59(8): 38.
54. Grube BJ, Eng ET, Kao YC, Kwon A, Chen S. White button mushroom phytochemicals inhibit aromatase activity and breast cancer cell proliferation. Journal of Nutrition 2001, 131(12): 3288-93.

ARTIGO DE REVISÃO

**PAPEL IMUNOMODULADOR DAS β -D-GLUCANAS NA TERAPIA
ADJUVANTE DO CÂNCER**

*THE IMMUNOMODULATOR ROLE OF β -D-GLUCANS AS CO-ADJUVANT
FOR CANCER THERAPY*

*Fortes RC, Taveira VC, Novaes MRCG
Revista Brasileira de Nutrição Clínica 2006; 21(2): 163-8.
Publicado no idioma inglês*

RESUMO

O câncer é definido como uma enfermidade crônica multicausal e, nos últimos anos, tem sido considerado uma das principais causas de óbito. Estimativas atuais indicam que a maioria dos pacientes apresenta desnutrição quando o câncer é diagnosticado e que praticamente todos os portadores de câncer apresentam desnutrição no momento do óbito. Alterações do estado nutricional no câncer também comprometem significativamente as funções imunológicas. Os leucócitos e as interleucinas possuem um papel imprescindível contra os tumores. A imunoterapia tem sido uma alternativa efetiva para o tratamento dos vários tipos de câncer. Diversos produtos naturais possuem substâncias imunomoduladoras. Os cogumelos medicinais apresentam polímeros de glicose que estimulam a atividade de células *natural killer*, neutrófilos, monócitos, macrófagos e células T. As β -D-glucanas são substâncias responsáveis pela atividade imunomoduladora dos cogumelos medicinais. Estudos recentes têm demonstrado que a membrana dos leucócitos tem receptores para as β -D-glucanas com atividades celulares. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos imunomoduladores das β -D-glucanas presentes nos cogumelos medicinais mediante uma revisão crítica e sistemática de artigos publicados nos seguintes bancos de dados: Medline, NCBI, Lilacs e Cochrane.

Palavras-chave: Câncer, β -D-glucanas, cogumelos medicinais, imunoterapia.

ABSTRACT

Cancer has been defined as a chronic multifactor disease and is considered one of the main causes of death nowadays. Annual estimates indicate that most cancer patients present malnutrition when diagnosed and all of them present mal nutrition at the moment of death. Alterations in nutritional state of cancer patients jeopardize their immunological condition. Leucocytes and interleukins play an important role against tumors. Immunotherapy has proved to be an effective alternative to treat malignant tumors. Natural products also have some immunomodulatory substances. Polymers of glucose which stimulates natural killer cells, neutrophils, monocytes, macrophages and T-cells activity, were identified in medicinal mushrooms. The β -D-glucans present in medicinal mushrooms, are the substances for this immunomodulatory activity. Recent studies have shown that leucocytes membranes have receptors to β -D-glucans, which activates these cells. The purpose of this study was to evaluate the immunomodulatory effects of β -D-glucans, which are present in medicinal mushrooms. A systematical and critical review of published articles was made using the following databases: Medline, NCBI, Lilacs and Cochrane.

Keywords: Cancer, β -D-glucans, medicinal mushrooms, immunotherapy.

2.2 PAPEL IMUNOMODULADOR DAS β -D-GLUCANAS NA TERAPIA ADJUVANTE DO CÂNCER

2.2.1 INTRODUÇÃO

O câncer, uma das maiores causas de óbito da humanidade considerado um sério problema de saúde pública, é definido como uma enfermidade crônica multicausal, caracterizada pelo crescimento e desenvolvimento desordenado das células ^{1,2}.

O desenvolvimento do câncer resulta da interação entre fatores endógenos e ambientais, sendo que a dieta representa um dos fatores de risco na etiologia de diversos tipos de tumores ¹.

Estudos experimentais, epidemiológicos e clínicos têm demonstrado que o consumo excessivo de produtos industrializados e alimentos ricos em gorduras saturadas e carboidratos simples, associados a uma dieta pobre em fibras ³, assim como alimentos contaminados com fungos produtores de aflatoxinas ⁴, podem aumentar o risco do desenvolvimento de câncer ^{3,4}.

Estimativas atuais indicam que 25% a 50% dos pacientes com câncer apresentam desnutrição no momento do diagnóstico e que, no momento do óbito, todos estejam desnutridos ⁵.

A caquexia do câncer, caracterizada por anorexia, fraqueza, perda tecidual e disfunção de órgãos, é o resultado de alterações fisiológicas sequenciais e simultâneas provenientes da ação metabólica do câncer e da respectiva resposta ao hospedeiro⁵, estando diretamente relacionada à sobrevida reduzida ⁶.

A frequência da desnutrição depende do tipo e do estágio do câncer e do órgão envolvido ⁷. Tumores do trato gastrointestinal podem ocasionar obstrução e redução da ingestão alimentar culminando com a perda ponderal ⁸.

A terapia tradicional do câncer inclui quimioterapia, radioterapia e cirurgia que também limitam a ingestão e a absorção dos nutrientes, comprometendo o estado nutricional dos pacientes ^{5, 8, 9}.

Estudos científicos têm demonstrado a presença de compostos bioativos presentes nos cogumelos comestíveis capazes de prevenir e de auxiliar o tratamento do câncer e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida dos pacientes ¹⁰.

O objetivo do presente estudo foi realizar uma análise crítica e sistemática das pesquisas que, publicadas em revistas indexadas nas bases de dados Medline, Lilacs, NCBI e Cochrane, avaliaram a relação entre a desnutrição no paciente com câncer e deficiência imunológica e o efeito imunomodulador das β -D-glucanas, moléculas bioativas extraídas de fungos utilizados na terapia adjuvante de neoplasias malignas.

2.2.2 ALTERAÇÕES METABÓLICAS E IMUNOLÓGICAS NOS PACIENTES COM CÂNCER

A desnutrição protéico-calórica é indício freqüente da presença de neoplasia maligna ¹¹, reduzindo as funções imunológicas humoral e celular, sendo considerada a maior causa de imunodeficiência adquirida em humanos ¹². Este estado conduz a um processo de difícil cicatrização de feridas, aumentando a incidência de infecções e anormalidades metabólicas ¹³.

O desenvolvimento persistente de um estado hipercatabólico ocasionado pela desnutrição protéico-calórica, compromete as defesas imunológicas do hospedeiro, promovendo alterações nos componentes da imunidade específica e não-específica ³, devido, principalmente, à deficiência funcional dos linfócitos, granulócitos e macrófagos ¹⁴.

A caquexia representa a conseqüência de uma resposta crônica inflamatória e sistêmica, com síntese hepática elevada de proteínas de fase aguda, resultando na depleção de aminoácidos indispensáveis, com conseqüente balanço nitrogenado negativo ⁵. A deficiência

de aminoácidos específicos (arginina, triptofano, metionina, cisteína, valina, treonina, tirosina e fenilalanina) interfere acentuadamente sobre a imunidade humoral, quando comparada com a imunidade celular, devido à diminuição da produção de anticorpos, sendo que a deficiência de leucina pode resultar na redução da resposta tumoral citotóxica ¹⁶.

Evidências científicas demonstram que algumas citocinas como interleucina-1 (IL-1), TNF (fator de necrose tumoral) e interleucina-6 (IL-6) desempenham papel imprescindível na caquexia do câncer ¹⁷.

Exposições prolongadas e persistentes ao TNF, mediador primário na patogênese de infecção, trauma e inflamação, conduzem à lipólise, glicogenólise e mobilização de substratos energéticos periféricos necessários ao fígado. IL-1, IL-6 e interferon gama compartilham os mesmos efeitos metabólicos do TNF ¹¹.

2.2.3 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS E NUTRICIONAIS DOS COGUMELOS MEDICINAIS

Os cogumelos têm sido utilizados durante milênios devido às suas propriedades farmacológicas, nutricionais e medicinais, além de suas características organolépticas e aceitabilidade ^{18, 19}.

Compostos bioativos, isolados de algumas espécies de cogumelos medicinais, exercem atividades antitumorais, imunomoduladoras, antiproliferativa, antitumoral e hipotensiva ²⁰, dentre outras que atuam na biorregulação (melhoria da função imunológica), preservação da homeostase corpórea, ajustamento do ritmo físico, recuperação de diversas doenças, prevenção e melhoria de enfermidades crônico-degenerativas como acidente vascular cerebral, doenças cardiovasculares e, principalmente, câncer ^{21, 22}.

Os cogumelos são utilizados como “*Modificadores da Resposta Biológica*” (substâncias capazes de alterar a resposta biológica do hospedeiro por estimulação do sistema

imunológico, resultando em diversos efeitos terapêuticos), uma vez não ocasionam danos e *stress* ao corpo; auxiliam o corpo a adaptar-se aos diversos *stresses* ambientais e biológicos e possuem ação corpórea inespecífica, suportando os principais sistemas como nervoso, hormonal e imunológico, bem como regulando as funções orgânicas^{21,23}.

2.2.4 CLASSIFICAÇÃO DOS COGUMELOS MEDICINAIS E SUAS IMPLICAÇÕES NA INDÚSTRIA DE ALIMENTOS

Os cogumelos, quando consumidos como suplementos dietéticos, são classificados como alimentos nutracêuticos e/ou nutricêuticos, podendo ser também utilizados como fármacos através da extração dos princípios ativos ou produzidos quimicamente pela indústria farmacêutica³.

Os cogumelos também podem ser comercializados dessecados inteiros ou fragmentados e em conserva; em pós, cápsulas, comprimidos e em outras formas de apresentação não convencionais²⁴, sendo que um dos diversos benefícios dos produtos derivados de cogumelos medicinais é que eles não apresentam efeitos adversos²².

Alguns cogumelos de interesse comercial podem ser encontrados nas seguintes espécies: *Agaricus bisporus* (Champignon de Paris), *Lentinus edodes* (Shiitake), *Pleurotus ostreatus* (Cogumelo Ostra), *Agaricus blazei*^{3,22} e *Agaricus sylvaticus* (Cogumelo do Sol)²⁵.

2.2.5 PROPRIEDADES NUTRICIONAIS DOS COGUMELOS MEDICINAIS

Quimicamente, os cogumelos são constituídos por 10%-40% de proteínas, 2%-8% de lipídeos, 3%-28% de carboidratos, 3%-32% de fibras, 8%-10% de minerais e quantidades- traço de algumas vitaminas, além de possuírem um elevado aporte hídrico (90%). Os cogumelos apresentam elevado valor nutricional, uma vez que possuem todos os aminoácidos

indispensáveis, elevada proporção de ácidos graxos poliinsaturados (ácidos linoléico e araquidônico) e, quantidades reduzidas de ácidos graxos saturados e colesterol, são ricos em carboidratos, particularmente, fibras, β -glucanas, β -proteoglucanas, heteroglucanas, quitina, peptidoglucanas, dentre outras, além de potássio, cálcio, fósforo, magnésio, ferro, zinco, sódio, niacina, tiamina, riboflavina, biotina, ácido ascórbico, ergosterol³, tripsina, maltase e enzimas proteolíticas que auxiliam no processo digestivo²².

2.2.6 β -D-GLUCANAS - SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS PRESENTES NOS COGUMELOS MEDICINAIS

2.2.6.1 Estrutura Química das β -D-Glucanas

Evidências científicas demonstram que a principal substância que responde pelos efeitos imunomoduladores dos cogumelos medicinais é o polissacarídeo β -D-glucana²³.

As β -D-glucanas, substâncias imunomoduladoras, extraídas do fungo *Saccharomyces cerevisiae* estão sendo comercializadas, no Brasil, pelo Laboratório Hebron S/A Indústrias Químicas e Farmacêuticas³ como Imunoglucan[®].

Extratos obtidos de *Agaricus blazei* Murril têm sido utilizados como alimentos funcionais devido à sua ação anti-tumoral²⁶. Esta ação se deve à restauração e aumento da resposta imunológica do hospedeiro, através da imunidade celular²⁷.

As β -D-glucanas dos fungos são estruturas formadas principalmente por resíduos de açúcares D-glucose (β -D-glucopirranose) e diferenciam-se pelo tipo de ligações entre as unidades destes açúcares da cadeia principal e por possuírem ramificações (unidades glucosila) conectadas a esta cadeia. As unidades da cadeia principal podem ser conectadas por ligações (1 \rightarrow 3)- β ou (1 \rightarrow 4)- β ou a cadeia pode ser mista com ligações (1 \rightarrow 3)- β e (1 \rightarrow 4)- β e as cadeias laterais podem ter ligações (1 \rightarrow 6)- β ^{28, 29, 30}.

Diferentes fungos produzem β -D-glucanas com estruturas distintas. A β -D-glucana extraída do cogumelo *Lentinus edodes*, chamada Lentinan apresenta ligações tipo (1 \rightarrow 3)- β na cadeia principal e ramificações (1 \rightarrow 6)- β a cada três unidades da cadeia principal ³¹.

Sparassis crispa é uma espécie de cogumelo que vem sendo cultivada recentemente no Japão. Esta demonstrou ter um teor de aproximadamente 43,6% de β -D-glucana-1-3 com ramificações β -1-6. Contém uma ramificação a cada três unidades de açúcar da cadeia principal ³². Do cogumelo *Agaricus blazei* Murril são extraídas β -D-glucanas com ligações do tipo (1 \rightarrow 6)- β e cadeias laterais (1 \rightarrow 3)- β ³³.

O efeito imunomodulador das β -D-glucanas é influenciado pelo seu grau de ramificação, comprimento e estrutura terciária ³⁴. Desta forma, a fonte utilizada como adjuvante terapêutico no tratamento do câncer, poderá ter maior ou menor eficácia de acordo com a quantidade e o tipo de glucanas que esta contém.

2.2.6.2 Mecanismo de Ação das β -D-Glucanas

As células tumorais expressam em sua superfície antígenos que podem ser reconhecidos pelas células imunológicas. Foram identificados mais de 60 antígenos associados a tumores. A descoberta desses antígenos tem demonstrado que os linfócitos podem reconhecer e destruir as células tumorais, este é o alvo para a imunoterapia. Estudos *in vivo* mostram que ratos com deficiência de células T, células *Natural Killer*, ou moléculas específicas como interferon- γ , interleucina-12 (IL-12), perforina e fator de necrose tumoral apresentam maior incidência do desenvolvimento de tumores ^{35,36}.

A terapia do câncer com fungos de uso medicinal está associada às suas ações sobre o aumento da resposta imunológica, tornando leucócitos mais ativos e capazes de reconhecer e destruir células tumorais ³⁶. Estudos *in vitro* sugerem que, além da estimulação dos leucócitos,

as β -D-glucanas estimulam a produção de mediadores pró-inflamatórios e citocinas como: IL-1, IL-6, IL-8, TNF³⁴.

Estudos com a β -glucana Lentinan mostraram que esta tem diversas propriedades imunofarmacológicas que incluem aumento da atividade de células T, e células T *helper*, indução da atividade citotóxica de macrófagos peritoneais, ativação da via clássica ou alternativa do sistema complemento, aumento das proteínas de fase aguda e aumento da sensibilidade à histamina, além de estimular a atividade da IL-1 em monócitos humanos. Todas estas atividades são devidas à ligação da glucana Lentinan a receptores na superfície celular dos leucócitos^{37,38}.

As glucanas se ligam a receptores nas membranas de macrófagos, neutrófilos, células *Natural Killer*, células T, células dendríticas, fibroblastos e células do endotélio vascular. A estrutura molecular destas substâncias influencia sua afinidade pelos receptores³⁹.

Quatro receptores já foram identificados: Receptor Complemento 3 (CR3), Dectin-1, Lactosilceramida e receptores Scavenger. O primeiro a ser descoberto foi o CR3, receptor de uma proteína do complemento. Este é altamente expresso em neutrófilos, monócitos e células *Natural Killer*. Dectin-1 foi o segundo receptor de β -D-glucanas a ser caracterizado em nível molecular, sendo um receptor transmembrana cujo domínio extracelular é do tipo lectina que reconhece β -1-3 e β -1-6-D-glucanas e o domínio citoplasmático é um imunoreceptor que pode ser fosforilado pela ligação da β -D-glucana. Esta fosforilação está envolvida na produção de superóxidos pelos macrófagos. O receptor Dectin-1 é preferencialmente expresso em macrófagos e está ausente nas células *Natural Killer*^{40, 41, 42}.

Lactosilceramida é o principal esfingolípídeo de leucócitos polimorfonucleares e os receptores Scavenger também foram identificados como receptores de β -D-glucanas, entretanto o seu papel não foi esclarecido⁴⁰.

A β -D-glucana ligada ao seu receptor resulta na ativação do fator de transcrição NF-Kb⁴⁰. Apesar de alguns estudos mais recentes apontarem possíveis mecanismos moleculares imunomoduladores das β -D-glucanas, estes ainda permanecem obscuros³⁴.

2.2.7 ENSAIOS CLÍNICOS COM β -D-GLUCANAS

Em uma pesquisa clínica, 33 pacientes com carcinoma gástrico foram tratados com Lentinana durante 6 meses após gastrectomia. Todos os pacientes receberam 2 mg de Lentinana, 4 vezes ao dia, por 2 ou 4 intervalos semanais. Os resultados demonstraram que, em 70% dos pacientes, houve aumento superior a 50% da produção basal de IL-1 pelos macrófagos. Este efeito foi mais significativo nos pacientes que receberam Lentinana por 4 semanas quando comparado com aqueles que receberam esse tratamento por apenas 2 semanas⁴³.

Num ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, 22 pacientes foram separados em dois grupos: *Agaricus sylvaticus*, $n = 11$, suplementado oralmente, duas vezes ao dia (30 mg/kg/dia) por três meses e placebo, $n = 11$. No grupo placebo, de todos os pacientes, 9% apresentaram constipação, 27% diarreia e 64% ausência de alterações após o início da suplementação, sendo que, destes, 91% relataram nenhuma modificação na quantidade e/ou consistência das fezes e apenas 9% relataram melhoria na função dos movimentos intestinais. 91% dos pacientes do grupo suplementado com *Agaricus sylvaticus* apresentaram normalização da função intestinal, através da melhoria tanto dos episódios diarréicos quanto da constipação e somente 9% referiram não ter tido alterações na função intestinal. No grupo placebo, observou-se que, 28%, apresentaram tontura, 27%, dores, 18%, insônia, 9%, fraqueza e, 18%, ausência de alterações. Em comparação com o grupo *Agaricus sylvaticus*, 55% apresentaram melhoria na disposição, 36% ausência de alterações e apenas

9% desânimo após a suplementação. Os resultados demonstraram que a suplementação com *Agaricus sylvaticus* é capaz de promover melhora significativa da função gastrointestinal, redução dos efeitos adversos da quimioterapia com conseqüente melhoria na qualidade de vida ²⁵.

Em outro estudo, 275 pacientes com câncer gástrico em fase avançada receberam somente um dos dois tipos de tratamento quimioterápico (mitomicina C com 5-fluoracil ou *Tegafur*) ou com injeções de Lentinana. Os resultados foram avaliados de acordo com o prolongamento de vida, regressão do tumor ou das lesões e melhora da resposta imune. Os resultados obtidos foram melhores quando Lentinana foi administrada antes do tratamento quimioterápico e nos pacientes que tinham lesão primária e que não foram submetidos à quimioterapia prévia ⁴³.

Outro estudo randomizado, placebo controlado e duplo cego foi conduzido em 82 indivíduos portadores de carcinoma gástrico, durante um período de 2 meses. O grupo controle recebeu apenas quimioterapia e o grupo experimental, além da quimioterapia, foi suplementado com 3 g/dia de polissacarídeo de *Coriolus versicolor*. Comparando-se os resultados, observou-se aumento significativo ($p < 0,05$) da atividade das células *Natural Killer*, dos níveis de IL-2 e de CD4+/CD8+ quando comparado com o grupo controle. Não houve diferença estatisticamente significativa na toxicidade como, por exemplo, desconforto gastrointestinal, em ambos os grupos ⁴⁴.

Quinze pacientes do sexo feminino com câncer de mama em estágio avançado foram tratados com D-fração- β -glucana e tabletes de maitake extraídos do fungo *Grifola frondosa* aliado ao tratamento quimioterápico. Constatou-se que 86,7% dessas mulheres apresentaram redução significativa do tamanho tumoral, melhora dos testes plasmáticos, aumento do apetite e redução dos vômitos ⁴³.

Em uma série de casos, a combinação de grifolana (Maitake, fungo *Grifola frondosa*) e do pó do Maitake foi investigada para determinar a sua eficácia em pacientes com diversos tipos de câncer, idade entre 22-57 anos, estágios II a IV. Observou-se a regressão tumoral e a melhoria significativa dos sintomas em 58,3% dos pacientes com câncer hepático, em 68,8% de pacientes de câncer mamário e em 62,5% dos pacientes com câncer pulmonar. Menos de 10-20% dos pacientes apresentaram melhoria significativa da leucemia, do câncer gástrico e do câncer cerebral. Entretanto, quando o Maitake foi administrado com a quimioterapia, averiguou-se aumento significativo (1,2 a 1,4 vezes) da atividade das células imunocompetentes, comparado com a quimioterapia isoladamente ⁴⁵.

Oito pacientes com diversos tipos de câncer, estadiamento e idade entre II a IV e 43 a 74 anos, respectivamente, receberam oralmente 100 mg de D-fração do polissacarídeo extraído da *Grifola frondosa* (grifolana) por dias consecutivos durante 34 meses, examinando-se, posteriormente, a atividade das células *Natural Killer*. Os resultados demonstraram que a atividade das células *Natural Killer* de todos os pacientes aumentou significativamente (1,2 a 2,7 vezes) com o tratamento da grifolana. Os autores concluíram que a D-fração representa um importante *Modificador da Resposta Biológica* por estimular as células *Natural Killer* através da secreção de IL-12 pelos macrófagos ⁴⁶.

Em outro estudo clínico, 56 pacientes com diversos tipos de câncer (12 gástrico, 19 hepático, 11 colorretal e 6 nasofaríngeo), em estágios avançados e tratados com quimioterapia e radioterapia, foram separados em dois grupos: experimental, $n = 30$ e placebo, $n = 26$. O grupo experimental foi tratado com tabletes de polissacarídeos, 3 vezes ao dia, 4 tabletes por vez (6 g/dia). O grupo placebo recebeu 1 tablete de 10 mg de Poliactina-A, 3 vezes ao dia (30 mg/dia). Todos os pacientes iniciaram o tratamento 7 dias antes da quimioterapia e radioterapia. Após dois meses, o grupo placebo apresentou alterações no trato digestivo e melhora inferior do número total de células sangüíneas quando comparado com o grupo

experimental, demonstrando que os polissacarídeos podem inibir a síntese protéica de células cancerígenas, aliviar as reações de toxicidade ocasionadas pelas drogas anticancerígenas, melhorar a imunidade inespecífica e a secreção de IgA, estimular a ação dos macrófagos e monócitos ⁴³.

2.2.8 CONCLUSÃO

Muitos detalhes dos mecanismos de ação das β -glucanas ainda permanecem obscuros e mais estudos *in vivo* e *in vitro* precisam ser conduzidos para esclarecê-los. Ensaios clínicos controlados e randomizados adicionais também são necessários para a elucidação detalhada dos mecanismos de ação em diferentes tipos de câncer. No entanto, os estudos revistos apontam uma importante atividade destas substâncias como agentes antitumorais mediados pela imunidade. Desta forma, os fungos, fontes de glucanas, utilizados como adjuvantes terapêuticos, tornam-se promissores no tratamento do câncer, sendo capazes de melhorar o prognóstico e a qualidade de vida do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Garófalo A, Avesani CM, Camargo KG, Barros ME, Silva SRJ, Taddei JAAC, *et al.* Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. *Revista de Nutrição de Campinas* 2004; 17(4):494-505.
2. Kligerman J. Estimativas sobre incidência e mortalidade por câncer no Brasil – 2001. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2001; 47(2): 111-4.
3. Novaes MR, Fortes RC, Garcez LC. Cogumelos comestíveis da família *Agaricaceae*: aspectos nutricionais e atividade farmacológica no câncer. *Revista da Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar* 2004; 2(5): 15-20.
4. Forones, NM. Câncer gástrico. *Revista Sinopse de Gastroenterologia* 1999, ano 03, n.01.
5. Campos ACL, Matias JEF. Etiologia da desnutrição do câncer. In: Waitzberg DL: *Dieta, Nutrição e Câncer*. São Paulo: Editora Atheneu, 2004, p.357-61.
6. Strasser F, Bruera ED. Update on anorexia and cachexia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 16(3): 589-616.
7. Ileyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001; 286(8): 944-53.
8. Heys SD, Gough DB, Eremin O. Is nutritional support in patients with cancer undergoing surgery beneficial? *Eur J Sur Onco* 1996; 22(3): 297-7.
9. Pinho NB, Pacheco SA, Baluz KG, Oliveira AGL. Terapia nutricional e câncer. In: Pinho *et al.* *Manual de Nutrição Oncológica: Bases Clínicas*. São Paulo: Atheneu, 2004, p.177-86.
10. Borges VC. Impacto dos alimentos funcionais para a saúde. *Revista Nutrição em Pauta* 2001. p.15-17.
11. Waitzberg DL. Câncer. *Apud*: Waitzberg, DL: *Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica*. São Paulo: Editora Atheneu, 2000, p.1381-1393.
12. David CM, Kortebe E, Fonte JCM, Ribeiro P, Rocha RGA. *Terapia nutricional no paciente grave*. Ed. Revinter. 2001.
13. Soares EC, Câmara R. Imunomoduladores nutricionais em neoplasias. *Rev Hops Clin Fac Med* 1993, 48(6): 261-3.
14. Boente PC, Brandão MR, Aguiar ER, Sampaio C. Terapia nutricional em pacientes oncológicos. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica* 1997; 12: 49-54.
15. Martignoni MC, Kunze P, Friess H. Cancer cachexia. *Molecular cancer* 2003; 2: 36.
16. Mainous MR, Deitch E. Nutrition and infection. *Surg Clin North Am* 1994; 74(3): 659-76.

17. Rivadeneira DE, Evoy D, Fahey III TJ *et al.* Nutritional support of the cancer patient. *CA Cancer J Clin* 1998; 49: 69-80.
18. Wasser SP. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Appl. Microbiol. Biotechnol* 2002; 60(3): 258-74.
19. Seo S-Y, Sharma VK, Sharma N. Mushroom *tyrosinase*: recent prospects. *J. Agric. Food Chem.* 2003; 51(10): 2837-53.
20. Zhao C, Sun H, Tong X, Qi Y. An antitumor lectin from the edible mushroom. *Agrocybe aegerita*. *Biochem J* 2003; 374: 321-27.
21. Wasser SP, Weis AL. Medicinal properties of substances occurring in higher basidiomycetes mushrooms: current perspectives (review). *International Journal of Medicinal Mushrooms* 1999; 1: 31-62.
22. Didukh MY, Wasser SP, Nevo E. Medicinal value of species of the family *Agaricaceae* cohn (higher basidiomycetes) and future perspectives. *International Journal of Medicinal Mushrooms* 2003; 5(2): 133-52.
23. Wasser SP. Medicinal Mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Appl. Microbiol. Biotechnol* 2002; 60(3): 258-74.
24. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Informe Técnico nº 6, de 31 de janeiro de 2003. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/alimentos/informes/06_310103.htm> Acesso em: 04 de setembro de 2005.
25. Novaes MRG, Garcez LCG, Melo A, Recova V. Effects of administration of *Agaricus sylvaticus* fungi on hematological and immunological systems of rats with walker-256 carcinoma. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2004; 18(1 Suppl): 125S-29S.
26. Sorimachi K, Akimoto K, Ikehara Y, Inafuku K, Okubo A and Yamazaki S. Secretion of TNF- α , IL-8 and nitric oxide by macrophages activated with *Agaricus blazei* Murril fraction *in vitro*. *Cell structure and function* 2001; 26: 103-8.
27. Lee YL, Kim HJ, Lee MS, Kim JM, Han JS, Hong EK, Kwon MS and Lee MJ. Oral administration of *Agaricus blazei* (H1 Strain) inhibited tumor growth in sarcoma 180 inoculation model. *Exp. Anim* 2003; 52(5):371-75.
28. Brown GD, Gordon S. A new receptor to β -glucans. *Nature* 2001; 413: 36-7.
29. Pelosi L, Imai T, Chanzi H, Heux L, Buhler E, Bulone V. Structural and morphological diversity of (1-3)- β -D-glucans synthesized *in vitro* by enzymes from *Saprolegnia monoica*: comparison with a corresponding *in vitro* product from blackberry (*Rubus fruticosus*). *Biochemistry* 2003; 42(20): 6264-74.
30. Daba AS and Ezeronye OU. Anticancer effect of polysaccharides isolated from higher basidiomycetes mushrooms. *African Journal of Biotechnology* 2003; 2(12): 672-78

31. Hashimoto T, Nonaka Y, Minato K, Kawakami S, Mizuno M, Fukuda I, *et al.* Suppressive effect of polysaccharides from edible and medicinal mushrooms, *Lentinus edodes* and *Agaricus blazei* on the expression of cytochrome P450s in mice. *Biosci. Biotechnol. Biochem* 2002; 66(7): 1610-14
32. Harada T, Miura N, Adachi Y, Nakajima M, Yadomae T, Ohno N. Effect of SSG, 1,3- β -D-glucan from *Sparassis crispa* on the hematopoietic response in cyclophosphamide induce leukopenic mice. *Biol. Pharm. Bull* 2002; 25(7): 931-9
33. Dong Q, Yao J, Yang X, Fang J. Structural characterization of a water soluble β -D-glucan from fruit bodies of *Agaricus blazei* Murr. *Carbohydrate research* 2002; 337: 1417-21.
34. Brown GD, Gordon S. Fungal β -glucans and mammalian immunity. *Immunity* 2003;19: 311-15
35. Nagorcen D, Scheibengogen C, Marincola FM, Lestch A, Keilholz U. Natural T cell immunity against cancer. *Clinical Cancer Research* 2003; 09(1): 4296-4303.
36. Ikeda H, Chamoto K, Tsuji T, Suzuki Y, Wakita D, Takeshima T, *et al.* The critical role of tipe-1 innate and acquired immunity in tumor immunotherapy. *Cancer Sci* 2004; 94(9): 697-703.
37. Oka M, Hazama S, Suzuki M, Wang F, Wadamori K, Iizuka N, *et al.* *In vitro* and *in vivo* analyses of human leucocyte binding the antitumor polysaccharide lentinan. *Int. J. Immunopharmacology* 1996; 18(3): 211-16.
38. Poutsiaka DD, Mengozzi M, Vannier E, Sinha B, Dinarello CA. Cross-Linking of the β -glucan receptor on human monocytes results in interleukin-1 receptor antagonist but not interleukin-1 production. *Blood* 2003; 82(12): 3695-3700.
39. Rice PJ, Lockhart PE, Barker LA, Adams EL, Enley HE, Williams DL. Pharmacokinetics of fungal (1-3)- β -D-glucans following intravenous administration in rats. *International Immunopharmacology* 2004; 4:1209-15.
40. Willment JA, Gordon S, Brown GD. Characterization of the human β -glucan receptor and its alternatively spliced isoforms. *The journal of biological chemistry* 2001; 276 (47): 43818-23.
41. Adachi Y, Ishii T, Ikeda Y, Hoshino A, Tamura H, Aketagawa J, *et al.* Characterization of β -glucan recognition site on C-type lectin, Dectin-1. *Infection and Immunity* 2004; 4159-4171.
42. Hong F, Yan J, Baran JT, Allendorf DJ, Hansen RD, Ostroff GR, *et al.* Mechanism by which orally administered β -1-3-glucans enhance the tumoricidal activity of antitumor monoclonal antibodies in murine tumor models. *The Journal of Immunology* 2004; 173: 797-806.

43. Novaes MRCG, Fortes RC. Efeitos antitumorais de cogumelos comestíveis da família *Agaricaceae*. *Revista Nutrição Brasil* 2005; 4(4): 207-17.
44. Chu KKW, Ho SSS, Chow AHL. *Coriolus versicolor*: A medicinal mushroom with promising immunotherapeutic values. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 976-84.
45. Kodama N, Komuta K, Nanba H. Can maitake MD-fraction and cancer patients? *Altern Med Rev* 2002; 7(3): 236-39.
46. Kodama N, Komuta K, Sakai N, Nanba H. Effects of D-fraction, a polysaccharide from *Grifola frondosa* on tumor growth involves activation of NK cells. *Biol Pharm Bull* 2002; 25(12): 1647-50.

ARTIGO DE REVISÃO

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM COGUMELOS
AGARICALES E OUTROS FUNGOS MEDICINAIS NA TERAPIA
CONTRA O CÂNCER**

*EFFECTS OF DIETARY SUPPLEMENTATION WITH AGARICALES
MUSHROOMS AND OTHER MEDICINAL FUNGUS ON THERAPY AGAINST
THE CANCER*

*Fortes RC, Novaes MRCG
Revista Brasileira de Cancerologia 2006; 52(4): 363-71.*

RESUMO

Os cogumelos *Agaricales* têm sido utilizados, durante milênios, devido aos seus componentes biologicamente ativos que exercem efeitos nutricionais, medicinais e farmacológicos imprescindíveis para os portadores de diversos tipos de câncer. O objetivo deste estudo foi revisar os artigos indexados nas bases de dados Medline, Lilacs, NCBI, Capes, Scielo e Cochrane, que avaliaram os efeitos da suplementação dietética com cogumelos *Agaricales* e outros fungos medicinais na terapia contra o câncer.

Palavras-chave: *Agaricales*, cogumelos medicinais, câncer, suplementação dietética.

ABSTRACT

The *Agaricales* mushrooms have been used during millennia due to its bioactive compounds that exert nutritional, medicinal and pharmacological effects that are essential for the patients of diverse types of cancer. The aim of this study is to revise indexed articles in the Medline, Lilacs, NCBI, Capes, Scielo e Cochrane databases, that had evaluated the effects of the dietary supplementation with *Agaricales* medicinal mushrooms and other fungus in the therapy against the cancer.

Keywords: *Agaricales*, medicinal mushrooms, cancer, dietary supplementation.

2.3 EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM COGUMELOS AGARICALES E OUTROS FUNGOS MEDICINAIS NA TERAPIA CONTRA O CÂNCER

2.3.1 INTRODUÇÃO

O câncer, resultado do acúmulo de mutações múltiplas e alterações moleculares que culminam com metástases ¹, é a segunda principal causa de mortalidade no Brasil ². Na França, o câncer é a maior causa de óbitos em homens e mulheres, entre 35 e 64 anos, sendo responsável por cerca de 150 mil mortes por ano ³. Nos Estados Unidos, estatísticas sugerem que, aproximadamente, 30% dos norte-americanos desenvolverão câncer durante toda a vida, sendo que destes, dois terços morrerão em virtude desta doença ⁴.

Estimativas para o ano de 2006 indicam que ocorrerão, no Brasil, 472.050 casos novos de câncer, esperando-se 234.570 casos novos para o sexo masculino e 237.480 para o sexo feminino. Dados estatísticos apontam que o câncer de pele não-melanoma será o mais incidente na população brasileira (116 mil casos novos), seguido pelos tumores de mama (49 mil), próstata (47 mil), pulmão (27 mil), colorretal (25 mil), gástrico (23 mil) e colo de útero (19 mil) ⁵.

O desenvolvimento do câncer resulta da interação entre fatores endógenos e ambientais ⁶. Cerca de 35% dos diversos tipos de câncer ocorrem em decorrência de dietas inadequadas ⁷, caracterizadas pelo alto teor de gordura saturada, colesterol e açúcares e baixo aporte de verduras, frutas, legumes e cereais integrais ⁸. Tabagismo, obesidade, inatividade física, exposição a determinados tipos de vírus, bactérias, parasitas, além do contato frequente com substâncias carcinogênicas também merecem ser destacados ⁷.

Os tumores malignos, particularmente aqueles cujo crescimento é lento, levam maior tempo para serem diagnosticados, promovendo, conseqüentemente, alterações catabólicas extenuantes no hospedeiro, culminando com a caquexia ⁸.

A caquexia, desnutrição em portadores de câncer, apresenta uma incidência entre 30% e 50% dos casos, podendo estar associada com aumento da morbimortalidade pós-operatória e menor tolerância aos procedimentos quimioterápicos, radioterápicos e cirúrgicos⁹.

O interesse no uso dos cogumelos e/ou de seus extratos como suplementos dietéticos vem crescendo significativamente, devido aos seus efeitos antitumorais, anticarcinogênicos, antivirais, antiinflamatórios, hipoglicemiantes, hipocolesterolêmicos, hipotensivos ¹⁰, entre outros, podendo ser indicados como coadjuvantes no tratamento das neoplasias malignas ⁸.

Considerando-se a relevância do tema, este estudo teve como objetivo principal investigar na literatura os efeitos nutricionais e farmacológicos dos cogumelos *Agaricales* e outros fungos medicinais na terapia contra o câncer.

2.3.2 METODOLOGIA

O presente artigo consiste em uma revisão crítica, sobre o tema, de artigos publicados principalmente em revistas indexadas nas bases de dados Medline, Lilacs, NCBI, Capes, Scielo e Cochrane, com ênfase nos últimos 10 anos, nos idiomas inglês, espanhol e português, utilizando-se os termos: *Agaricales*, cogumelos medicinais, câncer e suplementação dietética. Foram selecionados estudos experimentais em animais e ensaios clínicos randomizados, controlados, duplo-cegos, seguidos de tratamento estatístico com significância de $p \leq 0,05$.

2.3.3 ALTERAÇÕES METABÓLICAS NO CÂNCER

O comprometimento do estado nutricional nos pacientes com câncer está intimamente relacionado a índices elevados de morbimortalidade. Além da redução da ingestão protéico-calórica decorrente da diminuição do apetite, alterações do paladar ou comprometimento das funções orgânicas, diversas alterações metabólicas contribuem para o desenvolvimento da caquexia observada nesses pacientes ¹¹.

As principais alterações metabólicas induzidas pelos tumores avançados incluem: intolerância à glicose, redução da secreção de insulina, resistência periférica à insulina, aumento na síntese e no *turnover* de glicose, maior atividade do ciclo de Cori, aumento do *turnover* protéico, aumento na síntese hepática de proteínas, aumento no catabolismo protéico muscular, redução plasmática da concentração de aminoácidos ramificados, depleção dos depósitos lipídicos, aumento da lipólise, aumento do *turnover* de glicerol e ácidos graxos livres, redução da lipogênese e hiperlipidemia ¹¹.

Os mecanismos gerais relacionados ao processo de carcinogênese envolvem a secreção de citocinas, hormônios reguladores e contra-reguladores. As principais citocinas e hormônios que participam desse processo são: fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 (IL-1), interleucina 2 (IL-2), interleucina 6 (IL-6), interferon gama (ITF- γ), glucagon, cortisol, catecolaminas e hormônio de crescimento ^{11,12}. Serotonina, leptina, fator de mobilização lipídica, fator de mobilização protéica também estão envolvidos no processo relacionado à caquexia do câncer através de diversas atividades biológicas ¹².

Além dessas alterações, o próprio tratamento convencional do câncer exibe diversos graus de desnutrição, devido às complicações e/ou efeitos colaterais, como diarreia, náuseas, vômitos, mucosites e anorexia, diminuindo significativamente a absorção dos nutrientes, tornando o paciente cada vez mais susceptível às infecções ¹³.

2.3.4 PROCESSO DE FORMAÇÃO DO CÂNCER E ATUAÇÃO DOS FATORES DIETÉTICOS NOS ESTÁGIOS DE CARCINOGENESE

O processo de carcinogênese pode ser dividido em três estágios: iniciação, promoção e progressão. A fase de iniciação envolve a exposição aos carcinógenos e danos nas moléculas de DNA. Na fase de promoção, os promotores tumorais ou mitógenos ativos, induzem a expansão clonal das células iniciadas. Na fase de progressão, as células alteradas desenvolvem modificações irreversíveis, resultando na proliferação descontrolada de células cancerosas ^{1,14}.

A dieta adequada exerce um papel crucial nos estágios de iniciação, promoção e progressão do câncer, podendo prevenir de três a quatro milhões de casos novos de câncer a cada ano ⁷. Determinados fungos medicinais contêm componentes capazes de modular a tumorigênese e carcinogênese nos diferentes estágios da doença e/ou agir em um mesmo estágio através de diferentes mecanismos, exercendo, dessa forma, efeitos benéficos na prevenção e no tratamento do câncer ¹⁴.

2.3.5 PROPRIEDADES TERAPÊUTICAS DOS COGUMELOS *AGARICALES* E OUTROS FUNGOS MEDICINAIS

Os cogumelos eram conhecidos pela humanidade pré-histórica por suas propriedades nutricionais e medicinais, além da toxicidade de algumas espécies. Atualmente, o consumo dos cogumelos continua sendo bastante apreciado em distintas culturas devido às suas características organolépticas ¹⁵. Existem, no mínimo, 10.000 espécies de cogumelos, sendo: 700, comestíveis, 50 a 200, medicinais e 50, venenosas ⁸.

A ordem *Agaricales*, família *Agaricaceae*, é uma das mais numerosas, importantes e estudadas devido às suas propriedades farmacológicas, inclusive as do gênero *Agaricus*,

porém também possui algumas espécies tóxicas (amanitinas) e alucinógenas (alcalóides psilocibinas) ¹⁵.

As quatro espécies da ordem *Agaricales* que mais se destacam na indústria de alimentos, devido ao elevado cultivo, são: *Agaricus bisporus* ou Champignon de Paris, *Lentinus edodes* ou Shiitake, *Pleurotus ostreatus* ou Cogumelo Ostra e *Volvariella volvaceae* ou Fukurotake ¹⁵.

No Brasil, os cogumelos de interesse comercial são encontrados nas seguintes espécies: *Agaricus bisporus*, *Lentinus edodes*, *Pleurotus ostreatus*, *Agaricus blazei* ¹⁶, *Agaricus brasiliensis* ¹⁷ e *Agaricus sylvaticus*, que possuem diferenças no genótipo ou ainda no fenótipo das espécies ¹⁸.

Os cogumelos são considerados alimentos nutracêuticos, apresentando excelente eficácia quando consumidos como suplementos dietéticos e podem ser utilizados como fármacos através da extração dos princípios ativos, assim como produzidos quimicamente pela indústria farmacêutica ^{8,19}.

Atualmente, entre os compostos derivados dos cogumelos, são comercializados diversos produtos, tais como: Cogumelo do Sol® (*Agaricus sylvaticus*), Agaricus JUN-17® (*Agaricus blazei*), Lentinan® (*Lentinus edodes*), Krestin® (*Trametes versicolor*), Schizophyllan® (*Schizophyllum communis*), Grifron® Maitake (*Grifola frondosa*), Reishi® (*Ganoderma lucidum*), entre outros.

2.3.6 COMPOSIÇÃO QUÍMICA VERSUS VALOR NUTRITIVO

Determinados tipos de cogumelos são indicados para dietas hipocálicas ou como coadjuvantes no tratamento de enfermidades especiais como o câncer. Podem ser consumidos

sob as formas desidratada e fresca, diferindo apenas no teor hídrico e na apresentação com conservantes ¹⁵.

Quimicamente e nutricionalmente, os cogumelos são considerados alimentos saudáveis ²⁰, pois apresentam características imprescindíveis para a execução de suas funções. A tabela 1 ilustra a composição nutricional de algumas espécies de cogumelos ^{21, 22}.

Tabela 1. Composição nutricional de algumas espécies de cogumelos

Nutrientes	Porcentagem (%)
Água	90
Carboidratos	03-28
Proteínas	10-40
Lipídeos	02-08
Fibras	03-32
Minerais	08-10

Fonte: Adaptado de Breene ²¹ e Borchers *et al.* ²²

Os cogumelos possuem teores elevados de carboidratos, fibras, β -glucanas, β -proteoglicanas, heteroglicanas, quitina e peptidoglicanas ⁸. Com base em peso seco, os teores glicídicos variam de 51 a 88%, estando presentes nas cadeias β -glucanas, nas paredes celulares e nas regiões intracitoplasmáticas ¹⁵.

As fibras dietéticas estão contidas nos cogumelos em proporções que variam de 10 a 50% com base em peso seco e possuem ação física desfavorável na absorção de substâncias tóxicas, nocivas e carcinogênicas. Inúmeras pesquisas demonstram que as fibras estão associadas a uma menor incidência de câncer colorretal, uma vez que aceleram a excreção do bolo alimentar por ação mecânica laxativa, diminuindo o tempo de permanência intestinal ¹⁵.

Comparando-se o teor protéico da carne bovina com algumas espécies *Agaricales*, observa-se que a carne bovina possui em torno de 14,8% de proteína em peso seco, ao passo que os fungos *Agaricales* apresentam 22,5%¹⁵. Além do alto teor protéico, os cogumelos são considerados proteína de alto valor biológico, uma vez que possuem todos os aminoácidos indispensáveis²³, além de arginina, glutamina, dentre outros²⁴. Segundo Mdachi *et al.*²⁵, os diferentes tipos de aminoácidos variam em números de seis a 15, dependendo da espécie, tornando-os comparáveis em termos nutritivos com as carnes, os ovos e o leite.

Apesar de apresentarem quantidades reduzidas de gorduras totais, possuem alta porcentagem de ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs) e baixos teores de ácidos graxos saturados e colesterol²². Comparando-se com os peixes e as aves, os cogumelos apresentam quantidades bem menores de colesterol e gordura saturada. A gordura bruta dos cogumelos é constituída por diversas classes de lipídeos, incluindo os ácidos graxos livres, mono-di-triglicérides, esteróis, terpenóides e fosfolipídeos, destacando-se a lectina¹⁵.

Os ácidos graxos poliinsaturados são conhecidos pelo importante papel no desenvolvimento e homeostase normais. Estudos epidemiológicos demonstram que populações com maior ingestão de PUFAs, possuem redução significativa na incidência e mortalidade por câncer quando comparadas com populações com menor ingestão desses nutrientes²⁶.

Os cogumelos possuem quantidades significativas de potássio, cálcio, fósforo, magnésio, ferro, zinco²², sódio²³, niacina, tiamina, riboflavina, biotina, ácido ascórbico e pró - vitaminas A e D (ergosterol)²².

Metais pesados como arsênico, cádmio, mercúrio¹⁴, chumbo e cobre podem estar presentes, principalmente quando não houver adequado cuidado nas áreas de cultivo e com a água utilizada¹⁵, assim como substâncias radioativas como ¹³⁷Cs¹⁴.

2.3.7 AÇÃO DAS PRINCIPAIS SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS DOS COGUMELOS COM EFEITOS FARMACOLÓGICOS

Evidências científicas têm demonstrado que as β -glucanas exercem atividades antitumorais ²⁴, as β -proteoglicanas, atividades antitumoral ¹⁹, antiviral ²⁷ e antitrombocítica ²⁸, a lectina exerce propriedade antitumoral ²⁹, antimutagênica ³⁰ e hemaglutinizante ³¹, o ergosterol funciona como anticarcinogênico ³² e inibidor da angiogênese ³³, o ácido linoléico como bactericida, os esteróides atuam contra os tumores ¹⁹, arginina como anticarcinogênica ²⁴ e glutamina com efeitos antioxidantes, entre outros ³⁴.

Os cogumelos são capazes de modular a carcinogênese em todos os estágios da doença através de distintos mecanismos ¹⁴. Porém, os mecanismos de ação dos princípios ativos presentes nos cogumelos *Agaricales* e em outros fungos medicinais ainda não estão completamente esclarecidos na literatura. Investigadores sugerem que essas ações podem ser atribuídas a componentes específicos destes fungos, destacando-se as glucanas, o ergosterol, as lectinas e alguns aminoácidos imunomoduladores como a arginina e a glutamina ¹⁵. A tabela 2 ilustra a atuação dessas substâncias bioativas e o seu provável mecanismo de ação.

2.3.8 ESTUDOS EXPERIMENTAIS COM COGUMELOS *AGARICALES* E OUTROS FUNGOS MEDICINAIS

Estudos experimentais demonstraram que a administração intraperitoneal de grifolana (*Grifola frondosa*) em ratos com sarcoma 180 (sólido), nas dosagens de 20 μ g, 100 e 200 μ g, promoveu inibição tumoral superior a 38 e 99%, respectivamente ⁴⁴.

Extratos solúveis em água de *Agaricus blazei* testados em ratos *Swiss* machos com genotoxicidade induzida por ciclofosfamida nas concentrações de 4°C, 21°C e 60°C,

promoveram inibição significativa da indução de micronúcleo pela ciclofosfamida na medula espinhal e no sangue periférico dos ratos *in vivo*, demonstrando que a atividade antimutagênica pode contribuir para o efeito anticarcinogênico⁴⁵.

A administração oral de frações solúveis em água quente do complexo protéico $\alpha(1,6)$ glucana e $\alpha(1,4)$ glucana extraídas de *Agaricus blazei* em ratos com sarcoma 180 resultou em redução tumoral significativa ($p < 0,05$)⁴⁶.

Outro estudo demonstrou que a administração de 10 mg/kg/dia do polissacarídeo lentinana (*Lentinus edodes*) e de 200 mg/kg/dia do polissacarídeo *Agaricus blazei* (ABPS) em ratos *Balb* fêmeas com carcinoma induzido por 3-metilcolantrene promoveu supressão do citocromo P450s para 66% (lentinana) e para 73% (ABPS)⁴⁷.

Segundo Wasser⁴⁸, a carcinogênese foi investigada após a indução de carcinógenos em ratos e administração, no grupo controle, de uma dieta contendo 5% de *Hypsizygyus marmoreus* (cogumelo seco). Ao final de 76 semanas, constatou-se que 21 dos 36 ratos não tratados desenvolveram tumor, ao passo que apenas três dos 36 ratos que receberam o tratamento com *Hypsizygyus marmoreus* apresentaram o desenvolvimento tumoral, demonstrando que tanto o mecanismo inibitório quanto a atividade preventiva do câncer por atuação dos cogumelos se deve a imunopotenciação.

Em ratos submetidos a injeções subcutâneas de chá de *Agaricus sylvaticus* preparado a 100°C, observou-se que os números de células NK triplicaram no exsudato peritoneal, fato não observado no grupo controle. Para cada 12 células NK do controle e do *Agaricus sylvaticus*, averiguou-se, em três horas de incubação, 1% e 40% de inibição de células leucêmicas, respectivamente. Para cada 25 células NK, observou-se inibição de 1% (controle) e de 48% (*Agaricus sylvaticus*) e para cada 50 células NK, houve inibição das células leucêmicas de 1,5% (controle) e 57% (*Agaricus sylvaticus*)⁴⁹.

Novaes *et al.*¹⁸, avaliaram os efeitos da administração de 50 mg/kg/dia de extratos de *Agaricus sylvaticus* em ratos *Wistar* com tumor ascítico Walker 256 e observaram melhora significativa das funções hematológicas e imunológicas. Segundo Sorimachi *et al.*⁵⁰, acredita-se que o provável mecanismo de ação consiste na inibição do crescimento tumoral e na estimulação dos sistemas hematológicos e imunológicos.

Em um estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, 46 ratos machos com tumor Walker 256 e anemia severa, foram divididos em dois grupos: placebo ($n = 43$) e experimental ($n = 43$). O grupo experimental recebeu uma dieta contendo 50 mg/kg/dia de extratos aquosos de *Agaricus sylvaticus* por gavagem, 2 vezes ao dia, até a morte. O grupo experimental apresentou aumento significativo dos eritrócitos ($p = 0,03$), hematócrito ($p = 0,02$), hemoglobina ($p = 0,05$), leucócitos, linfócitos e neutrófilos ($p = 0,03$), demonstrando que a suplementação com *Agaricus sylvaticus* exerce efeitos benéficos em ratos com tumor Walker 256, principalmente, no sistema hematopoiético⁵¹.

2.3.9 ENSAIOS CLÍNICOS COM COGUMELOS *AGARICALES* E OUTROS FUNGOS MEDICINAIS

Em um ensaio clínico randomizado, placebo-controlado e duplo-cego, 20 pacientes com câncer colorretal, em fase pós-operatória, tratados com quimioterapia, foram divididos em dois grupos: experimental ($n = 10$) - suplementado com fungo *Agaricus sylvaticus*, oralmente, 2 vezes ao dia (30 mg/kg/dia) e placebo ($n = 10$) - apenas amido, oralmente. Todos os pacientes foram acompanhados por um período de três meses. O grupo suplementado com *Agaricus sylvaticus* apresentou redução dos níveis de colesterol total de $249,60 \pm 119,62$ para $206,80 \pm 24,46$ ($p = 0,01$), fato não observado no grupo placebo. Os níveis de LDL-c reduziram no grupo experimental, porém esta redução não foi estatisticamente significativa.

Níveis de HDL e VLDL não alteraram em ambos os grupos. As taxas de triglicerídeos foram maiores no grupo placebo ($p = 0,05$) quando comparado com o grupo tratado, demonstrando que a suplementação com *Agaricus sylvaticus* pode beneficiar esses pacientes através da regulação do metabolismo lipídico ⁵².

Os efeitos de lentinana (*Lentinus edodes*) durante seis meses foram avaliados em trinta e três pacientes em vários estágios de câncer gástrico após gastrectomia. Após uma semana, esses pacientes receberam 2 mg de lentinana, quatro vezes ao dia, por dois ou quatro intervalos semanais. Os resultados obtidos foram aumento superior a 50% da produção basal de IL-1 pelos macrófagos em aproximadamente 70% dos pacientes. Este efeito foi mais significativo nos pacientes que receberam lentinana por quatro semanas quando comparado com aqueles que receberam esse tratamento por apenas duas semanas ²².

A administração de 3 g/dia de polissacarídeo-peptídeo (PSP) extraído do micélio de *Coriolus versicolor*, por um período de dois meses, em 82 pacientes com carcinoma gástrico tratados com quimioterapia, resultou em aumento significativo ($p < 0,05$) da atividade das células NK, IL-2, CD4, CD8 quando comparado com o grupo controle que recebeu apenas o tratamento quimioterápico ⁵³.

Em um ensaio clínico randomizado, placebo-controlado e duplo-cego, 68 pacientes com câncer pulmonar avançado (estadiamentos III e IV) que haviam terminado o tratamento convencional, foram divididos em dois grupos: placebo ($n = 34$) e experimental ($n = 34$). O grupo experimental foi suplementado, via oral, com três cápsulas de PSP isolado de *Coriolus versicolor* (340 mg cada), três vezes ao dia, durante quatro semanas. Observou-se aumento significativo ($p < 0,05$) nas contagens de leucócitos e neutrófilos, enquanto no grupo placebo essas taxas foram reduzidas. Os níveis de IgG, IgM e o percentual de gordura corpórea aumentaram significativamente ($p < 0,05$) no grupo experimental, fato não observado no

grupo placebo. Embora os pacientes do grupo PSP não tenham apresentado melhora significativa dos sintomas, observou-se que o número de pacientes que abandonaram o estudo devido à progressão da doença foi significativamente maior no grupo placebo ($n = 8$) quando comparado com o grupo tratado ($n = 2$) ($p = 0,04$). Nenhuma reação adversa foi atribuída aos medicamentos experimentais. Os resultados sugerem que a ingestão de PSP pode tornar mais lento o processo de deterioração da doença⁵⁴.

Duzentos e sessenta e cinco pacientes com carcinoma gástrico em tratamento cirúrgico e quimioterápico foram randomizados em dois grupos: placebo (tratado apenas com quimioterapia) e experimental (quimioterapia mais 3 g/dia de polissacarídeo, PSK, de *Coriolus versicolor*), durante um período de quatro semanas que foram alternadas com um período de repouso semanal. O grupo tratado com PSK demonstrou aumento significativo ($p < 0,05$) da sobrevivência por cinco anos e na taxa de sobrevida geral. Em relação aos efeitos adversos não houve diferença significativa entre os dois grupos⁵⁵.

Em outro estudo, 20 pacientes com leucemia não-linfocítica aguda tratados com quimioterapia foram assim divididos: grupo experimental (20 g de *Agaricus blazei*, 3 vezes ao dia; $n = 10$) e grupo controle (placebo; $n = 10$). No grupo experimental, 8 pacientes alcançaram completa remissão tumoral, 2 pacientes permaneceram sem remissão e a taxa de eritrócitos, granulócitos e grandes células nucleares retornaram aos níveis normais num período de sete a oito dias ao final da quimioterapia. No grupo controle, 5 pacientes alcançaram completa remissão, 2 pacientes tiveram remissão parcial e 3 não apresentaram remissão do tumor. Observou-se também aumento significativo nas quantidades de IgM no grupo que recebeu o cogumelo, porém não foram detectadas modificações no grupo controle⁵⁶.

Cinquenta pacientes com câncer gástrico tratados com cirurgia e quimioterapia participaram de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo controlado e receberam,

por um período de três meses, 3 g/dia de PSP (*Coriolus versicolor*) ou placebo. Os resultados obtidos foram aumento significativo ($p < 0,05$) da atividade das células NK e de CD4/CD8 quando comparado com o grupo controle ⁵⁷.

Quinze mulheres com carcinoma mamário em estágio avançado da doença receberam D-fração- β -glucana e tabletes de maitake extraídos de *Grifola frondosa* aliados à quimioterapia e 86,7% obtiveram como resultados redução significativa do tamanho tumoral, melhoria nos testes séricos, redução dos vômitos e aumento do apetite ⁵⁸.

Em outro estudo clínico randomizado, placebo-controlado e duplo-cego, 22 pacientes foram divididos em dois grupos (placebo, $n = 11$; suplementado com *Agaricus sylvaticus*, $n = 11$). O grupo *Agaricus sylvaticus* recebeu o cogumelo via oral (30 mg/kg/dia, duas vezes ao dia, por três meses). O grupo placebo recebeu somente amido. Dos 11 pacientes do grupo placebo, 9% apresentaram constipação, 27%, diarreia e 64%, ausência de alterações após início da suplementação, sendo que, destes, 91% relataram nenhuma modificação na quantidade e consistência fecal e apenas 9% relataram melhoria fecal. Comparando os resultados com o grupo *Agaricus*, observou-se que 91% dos pacientes deste grupo experimentaram normalização intestinal, através da melhoria tanto da diarreia quanto da constipação e apenas 9% relatou não ter tido alterações na função intestinal. Observou-se que, no grupo placebo, 28% dos pacientes apresentaram tontura, 27%, dores abdominais, 18%, insônia, 9%, fraqueza e 18%, ausência de alterações. Em comparação com o grupo *Agaricus*, 55% apresentaram melhoria na disposição e 36%, ausência de alterações nas funções intestinais. Os resultados demonstraram que a suplementação com *Agaricus sylvaticus* promove redução significativa dos efeitos quimioterápicos adversos, normalização das funções intestinais e melhora significativa da qualidade de vida em pacientes com câncer colorretal ⁵⁹.

Tabela 2 – Provável mecanismo de ação de algumas substâncias contidas nos cogumelos

<i>Substância</i>	<i>Ação</i>	<i>Provável Mecanismo</i>
Glucana	Inibe o crescimento tumoral ³⁵ ; promove ativação de células <i>Natural Killer</i> (NK), linfócitos T e B, células complementares; aumenta o número de macrófagos ³⁶ , monócitos, anticorpos, IL-2, IL-6, IFN- γ e TNF- α ³⁷ .	Ativação e expansão clonal de células T. A interação de células T com antígenos inicia uma cascata de eventos bioquímicos e expressão genética, induzindo o restante das células T a entrarem no ciclo celular iniciando os processos de proliferação e diferenciação ¹⁹ .
Ergosterol	Redução do volume e inibição do crescimento tumoral, em ratos com sarcoma 180, via oral e intraperitoneal, respectivamente, sem efeitos adversos geralmente causados pelos agentes quimioterápicos ³³ .	Inibição da neovascularização induzida pelo crescimento tumoral nas células do sarcoma 180 <i>in vitro</i> . O ergosterol (precursor do ergocalciferol) é uma substância antiangiogênica explicando, em parte, o seu efeito antitumoral ³³ .
Lectina	Age contra células: sarcoma 180, tumoral humana, cancerosa colônica humana e do câncer mamário. Inibe o crescimento de células do mastocitoma “ <i>in vitro</i> ” e do sarcoma 180 <i>in vivo</i> em ratos ³⁸ .	Propriedade indutora de apoptose nas células tumorais – mecanismo primário contra as neoplasias malignas ³⁸ .
Proteo-glucana	Aumento significativo da sobrevivência de pacientes com câncer nasofaríngeo, esofágico, gástrico, colorretal, pulmonar e mamário ³⁹ e de ratos radiados. Melhora da qualidade de vida, alívio dos sintomas em 70-97% dos pacientes com câncer gástrico, esofágico, pulmonar, ovariano e cervical ¹⁹ .	Estimulação das funções imunológicas, da atividade fagocitária dos macrófagos e melhoria das funções do sistema retículo-endotelial ¹⁹ .
Arginina	Inibição do crescimento tumoral ⁴⁰ ; redução significativa dos casos de perdas nitrogenadas em pacientes com trauma cirúrgico, via parenteral; redução do tempo de internação hospitalar de pacientes no pós-operatório de cirurgias de grande porte por câncer, via enteral ⁴¹ .	Aumento da atividade das células NK e T <i>Helper</i> . Estímulo da síntese de IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α ⁴² . Pode promover aumento da imunidade através da liberação do hormônio de crescimento, estímulo na produção de óxido nítrico, hidroxiprolina, citocinas e poliaminas ⁴¹ .
Glutamina	Aumento da função imune e intestinal; redução da bacteremia e dos danos na mucosa associados à quimioterapia, manutenção da integridade intestinal após quimio e radioterapia ⁴³ . Maior preservação do músculo esquelético; melhora do equilíbrio nitrogenado; nenhuma elevação de citocinas pró-inflamatórias e capacidade antioxidante (glutathione) ³⁴ .	A glutamina é a fonte de energia preferencial à glicose por todas as células de rápida divisão, como os enterócitos e células do sistema imunológico, assim como para o sistema nervoso e como coadjuvante no tratamento de câncer avançado, prolongando a sobrevivência e diminuindo o catabolismo debilitante, além de promover uma maior tolerância à quimioterapia ⁴³ .

2.3.10 CONCLUSÃO

Estudos clínicos e experimentais demonstram que a suplementação dietética com cogumelos *Agaricales* e outros fungos medicinais exerce efeitos nutricionais, medicinais e farmacológicos imprescindíveis, podendo ser utilizados como coadjuvantes na terapia contra o câncer. Os mecanismos de ação das substâncias bioativas presentes nos cogumelos ainda não estão completamente esclarecidos na literatura, mas evidências científicas sugerem que essas substâncias são capazes de modular a carcinogênese nos estágios de iniciação, promoção e progressão, promovendo benefícios aos portadores de diversos tipos de câncer, principalmente através da estimulação do sistema imunológico. Estudos controlados e randomizados adicionais são necessários para elucidar detalhadamente os possíveis efeitos adversos, toxicidade e mecanismo de ação dos principais componentes bioativos presentes nos fungos medicinais.

REFERÊNCIAS

1. Gescher AJ, Sharma RA, Steward WP. Cancer chemoprevention by dietary constituents: a tale of failure and promise. *Lancet Oncol* 2001; 2(6): 371-79.
2. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 1999. Rio de Janeiro. 2000.
3. Ganry O, Boche T. Prevention practices and cancer screening among general practitioners in Picardy, France. *Public Health* 2005; 119(11): 1023-30.
4. Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CCJ, Plum F. Doenças Neoplásicas. *Cecil Medicina Interna Básica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A.; 1998. p. 407-423.
5. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro. 2005.
6. Schieri R, Everhart JE, Mendonça GAS. Diet and mortality from common cancers in Brazil: an ecological study. *Cad. Saúde Pública* 1996; 12(1): 53-9.
7. Garófolo A, Avesani CM, Camargo KG, Barros ME, Silva SRJ, Taddei JAAC *et al*. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. *Rev Nutr Campinas* 2004; 17(4): 491-505.
8. Novaes MRCG, Fortes RC. Efeitos antitumorais de cogumelos comestíveis da família *Agaricaceae*. *Revista Nutrição Brasil* 2005; 4(4): 207-17.
9. Waitzberg DL. Câncer. In.: Waitzberg DL: *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. São Paulo: Atheneu; 2000, p.1381-93.
10. Miles PC, Chang ST. *Mushroom biology: concise basics and current developments*. Singapore World Scientific 1997.
11. Montagnini AL, Perini MV. Alterações metabólicas do câncer. In.: Ikemori EHA, Oliveira T, editores. *Nutrição em oncologia*. São Paulo: Editora Marina e Tecmedd; 2003. p.35-44.
12. Yeh SS, Schuster MW. Geriatric cachexia: the role of cytokines. *American Journal of Clinical Nutrition* 1999; 70(2): 183-97.
13. Matthys P, Billiau A. Cytokines and cachexia. *Nutrition* 1997; 13(9): 763-769.
14. Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Mushrooms, tumors, and immunity: an update. *Exp Biol Med* 2004; 229:393-406.
15. Novaes MRCG, Novaes LCG. Fármaco-nutrientes em cogumelos comestíveis *Agaricales* e outros basidiomicetos. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica* 2005; 20(3): 181-7.
16. Urben A.F, Uriartt AH. Curso de cultivo de *Lentinus edodes* (shiitake) com “Juo-Cao”. *Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnológico*. 2002; p.84-105.

17. Didukh MY, Wasser SP, Nevo E. Medicinal value of species of the family *Agaricaceae* cohn (higher basidiomycetes) and future perspectives. *International Journal of Medicinal Mushrooms* 2003; 5(2): 133-52.
18. Novaes MRG, Garcez LCG, Melo A, Recova V. Effects of administration of *Agaricus sylvaticus* fungi on hematological and immunological systems of rats with walker-256 carcinoma. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2004; 18(1 Suppl): 125S-29S.
19. Kuo YC, Huang YL, Chen CC, Lin YL, Chuang KA, Tsai WJ. Cell cycle progression and cytokine gene expression of human peripheral blood mononuclear cells modulated by *Agaricus blazei*. *Journal Lab Clin Med* 2002; 140(3): 176-87.
20. Dias ES, Abe C, Schwan RF. Truths and myths about the mushroom *Agaricus blazei*. *Sci. Agric*. 2004; 61(5): 545-49.
21. Breene WM. Nutritional and medicinal value of speciality mushrooms. *J Food Project* 1990; 53(10): 883-94.
22. Borchers AT, Stern JS, Hackman RM, Keen CL, Gershwin ME. Mushroom, tumors, and immunity. *PSEBM* 1999; 221(4): 281-93.
23. Amazonas MALA. Importância do uso de cogumelos: aspectos nutricionais e medicinais. *Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnológico* 2002, p.143-61.
24. Mizuno T, Zhuang C. "Maitake *Grifola frondosa*, pharmacological effects". *Food Reviews International* 1995; 11(1):135-49.
25. Mdachi SJM, Nkunya MHH, Nyigo VA, Urasa IT. Amino acid composition of some Tanzanian wild mushrooms. *Food Chemistry* 2004; 86(2): 179-82.
26. Roynette CE, Calder PC, Dupertuis YM, Pichard C. n-3 Polyunsaturated fatty acids and colon cancer prevention. *Clinical Nutrition* 2004; 23(2): 139-51.
27. Kawagishi H, Shimada A, Shirai R, Okamoto K, Ojima F, Sakamoto H, *et al.* Erinacines A, B, C, strong stimulators of nerve growth factor synthesis, from the mycelia of *Hericium erinaceum*. *Tetrahedron Letters* 1994; 35(10): 1569-72.
28. Pai SH, Jong SC, Lo DW. Uses of mushrooms. *Bioindustry* 1990; 1: 126-31.
29. Zhao C, Sun H, Tong X, Qi Y. School of life science, wuhan university, wuhan city, hubei province, 430072, people's republic of china. *Biochem J* 2003; 374 (Pt 2): 321-27.
30. Ho JC, Sze SC, Shen WZ, Liu WK. Mitogenic activity of edible mushrooms lectins. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1671 (1-3): 09-17.
31. Wang H, Ng TB. Isolation of a novel N-acetylglucosamine-specific lectin from fresh sclerotia of the edible mushroom *Pleurotus tuber-regium*. *Protein Expr Purif* 2003; 29(2): 156-60.

32. Stamets P, Yao CDW. Mycomedicinals: an information booklet on medicinal mushrooms. Olympia: MycoMedia, 1998.
33. Takaku T, Kimura Y, Okuda H. Isolation of an antitumor compound from *Agaricus blazei* Murril and its mechanism of action. J Nutr 2001; 131: 1409-13.
34. Méier R, Steuerwald M, Waitzberg DL. Imunonutrição e câncer. In.: Waitzberg DL: Nutrição e Câncer. São Paulo: Atheneu, 2004, p. 630-35.
35. Mizuno T, Saito H, Nishitoba T, Kawagishi H. Antitumor-active substances from mushrooms. Food Rev Int. 1995; 11(1): 23-61.
36. Mizuno T. A development of antitumor polysaccharides from mushroom fungi foods food ingredients. J Jpa. 1996; 167: 69-85.
37. Chu KKW, Ho SSS, Chow AHL. *Coriolus versicolor*: a medicinal mushroom with promising immunotherapeutic values. Journal of Clinical Pharmacology 2002; 42: 976-84.
38. Zhao C, Sun H, Tong X, Qi Y. School of life science, wuhan university, wuhan city, hubei province, 430072, people's republic of china. Biochem. J 2003; 374 (Pt 2): 321-27.
39. Kidd PM. The use of mushroom glucans and proteoglycans in cancer treatment. Altern Med Rev 2000; 5(1): 4-27.
40. Novaes MRCG, Lima ABM. Efeitos da suplementação dietética com L-arginina no paciente oncológico. Uma revisão da literatura. Archivos Latino Americanos de Nutricion 1999; 49(4): 301-8.
41. Novaes MRCG, Beal FL. Suporte nutricional com arginina: perspectivas terapêuticas em portadores de câncer. Revista Soc Bras Farm Hosp 2003; 1: 14-19.
42. Novaes MRCG, Lima LAM, Ribeiro JEG, Magalhães AV, Sousa MV, Morhy L. Efeitos farmacológicos da suplementação dietética com arginina a 6% em tumores experimentais. Revista de Metabolismo e Nutrição 2003; 7(2): 230-6.
43. Skubitz KM. Glutamine as a potential treatment for the prevention of chemotherapy – induced mucositis. J Infus Chemother 1994; 4: 64-7.
44. Ohno N, Adachi Y, Suzuki I, Sato K, Oikawa S, Yadomae T. Characterization of the antitumor glucan obtained from liquid-cultured *Grifola frondosa*. Chem Pharm Bull 1986; 34: 1709-15.
45. Delmanto RD, Lima PLA, Sugui MM, Eira AF, Salvadori DMF, Speit G, *et al.* Antimutagenic effect of *Agaricus blazei* Murril mushroom on the genotoxicity induced by cyclophosphamide. Mutat. Res. 2001; 496(1-2): 15-21.
46. Mizuno M, Morimoto M, Minato K, Tsuchida H. Polysaccharides from *Agaricus blazei* stimulate lymphocyte T-cell subsets in mice. Biosci Biotechnol Biochem 1998; 62(3): 434-7.

47. Hashimoto T, Nonaka Y, Minato K, Kawakami S, Mizuno M, Fukuda I, *et al.* Suppressive effect of polysaccharides from the edible and medicinal mushrooms, *Lentinus edodes* and *Agaricus blazei*, on the expression of cytochrome P450s in mice. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2002; 66(7): 1610-14.
48. Wasser SP. Medicinal Mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Appl. Microbiol. Biotechnol* 2002; 60: 258-74.
49. Júnior JF. *Agaricus* – cogumelo brasileiro com alguns efeitos anti-câncer. *J. Biomolec. Med. Free Rad.* 1999; v. 5, n.2.
50. Sorimachi K, Akimoto K, Ikehara Y, Inafuku K, Okubo A, Yamazaki S. Secretion of TNF alfa, IL-8 and nitric oxid by macrophages activated with *Agaricus Blazei Murril* fraction in vitro-cell structure and function. 2001; 26: 103-8.
51. Novaes MRCG, Novaes LCG, editors. Evaluation of acute toxicity of edible mushroom *Agaricus sylvaticus* on rats. *Proceedings of the 27th International Congress of ESPEN and Clinical Nutrition; 2005 Aug 27-30; Brussels, Belgium: Elsevier 2005.*
52. Novaes MRCG, Fortes RC, editors. Alterations on the metabolism of lipids in post-surgery patients with colorectal cancer supplemented with fungus *Agaricus sylvaticus*. *Proceedings of the 27th International Congress of ESPEN and Clinical Nutrition; 2005 Aug 27-30; Brussels, Belgium: Elsevier 2005.*
53. Liao ML, Zhao JM. The II stage clinical tests of PSP in the treatment of lung cancer. In.: Yang QY, Kwok CY. *Proceedings of PSP International Symposium.* Shangai, China: Fudan University Press, 1993, p.243-256.
54. Tsang KW, Lam CL, Yan C, Mak JC, Ooi GC, Ho JC, *et al.* *Coriolus versicolor* polysaccharide peptide slows progression of advanced non-small cell lung cancer. *Respir Med.* 2003; 97(6): 618-24.
55. Nakazato H, Koike A, Saji S, Ogawa N, Sakamoto J. Efficacy of immunochemotherapy as adjuvant treatment after curative resection of gastric cancer. *Lancet* 1994; 343(8906): 1122-6.
56. Shimizu S, Kitada H, Yokota H, Yamakawa J, Murayama T, Izumi H, *et al.* Activation of the alternative complement pathway by *Agaricus blazei* Murril. *Phytomedicine* 2002; 9(6): 536-45.
57. Yang QY, Kwok CY. *Proceedings of PSP International Symposium.* Shangai, China: Fudan University Press, 1993: 232-40.
58. Dolby V. An extract from maitake mushroom is an important anti-cancer. *Better Nutrition* 1997; 59(8): 38.
59. Novaes MRCG, Fortes RC, editors. Effects of nutritional supplementation with *Agaricus sylvaticus* (Cogumelo do Sol) in post-surgery patients with adenocarcinoma of gross intestine. *Proceedings of the 27th International Congress of ESPEN and Clinical Nutrition; 2005 Aug 27-30; Brussels, Belgium: Elsevier 2005.*

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos da terapia nutricional suplementada com fungos da espécie *Agaricus sylvaticus* em pacientes com câncer gastrointestinal em fase pós-operatória.

3.2 Objetivos Específicos

⇒ Avaliar as alterações na glicemia de jejum dos pacientes no pós-operatório de câncer gastrointestinal após a administração suplementar de fungos *Agaricus sylvaticus*;

⇒ Avaliar os efeitos imunológicos de fungos *Agaricus sylvaticus* em pacientes com câncer gastrointestinal em fase pós-operatória;

⇒ Avaliar os efeitos de fungos *Agaricus sylvaticus* sobre o sistema hematopoiético de pacientes no pós-operatório de câncer gastrointestinal;

⇒ Avaliar as alterações gastrointestinais dos pacientes com câncer gastrointestinal, em fase pós-operatória, após a suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus*.

MATERIAIS E MÉTODOS

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo de Estudo

A metodologia descrita no presente estudo é ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado. Este método permite formar grupos de forma aleatória, semelhantes no início da investigação e proceder à intervenção de forma uniforme, o que anula muitos dos fatores de confundimento que, se presentes, dificultam a interpretação dos resultados. Desta forma, os pacientes que concordaram em participar do estudo foram alocados nos grupos: experimental (suplementado com fungo *Agaricus sylvaticus*) ou placebo (sem o extrato do *Agaricus sylvaticus*) de forma aleatória e seguindo procedimento de administração duplo-cego.

4.2 Extrato com Cogumelo *Agaricus sylvaticus*

O extrato do *Agaricus sylvaticus* foi preparado por extração a quente, com água destilada, utilizando procedimento farmacotécnico. O cogumelo foi originário de um produtor credenciado pela Empresa Brasileira de Agropecuária - Embrapa, situado na região de Tapiraí, Estado de São Paulo. O extrato do fungo foi preparado por imersão do material desidratado em água quente por 30 minutos, liquidificado, peneirado e seco em dissecador.

A análise da composição de *Agaricus sylvaticus* foi realizada no *Japan Food Research Laboratories Center* e revelou a presença de carboidratos (18,51g/100g), lipídeos (0,04g/100g), ergosterol (624mg/100g), proteínas (4,99g/100g), aminoácidos (arginina-1,14%; lisina-1,23%; histidina-0,51%, fenilalanina-0,92%, tirosina-0,67%, leucina-1,43%, metionina-0,32%, valina-1,03%, alanina-1,28%, glicina-0,94%, prolina-0,95%, ácido glutâmico-3,93%, serina-0,96%, treonina-0,96%, ácido aspártico-1,81%, triptofano-0,32%, cisteína-0,25%) e micronutrientes em quantidades-traço.

4.3 Forma de Suplementação do *Agaricus sylvaticus*

O extrato seco foi transformado em comprimidos, seguindo procedimento farmacotécnico e o fungo foi utilizado pelos pacientes na dosagem de 30 mg/kg/dia, com a periodicidade de duas vezes ao dia. Ao grupo de pacientes que recebeu o placebo, foram administrados os comprimidos na mesma periodicidade, com os mesmos excipientes e valor calórico, porém sem o extrato do *Agaricus sylvaticus*. Todos os pacientes ingeriram, oralmente, seis comprimidos por dia (três pela manhã e três à tarde, nos intervalos entre as refeições), durante um período de seis meses.

4.4 Delimitação do Universo

A população do estudo foi captada por meio dos registros em prontuários existentes no Ambulatório de Proctologia do Hospital de Base do Distrito Federal, Brasil.

Os pacientes foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão: portadores de câncer colorretal em fase pós-operatória, de três meses a dois anos de intervenção cirúrgica, idade superior a vinte anos; e de exclusão: gestantes, lactantes, acamados, deficientes físicos, pacientes em uso de terapia alternativa, portadores de outras doenças crônicas não-transmissíveis e em processo de metástase.

Após serem seguidos os critérios de inclusão e exclusão, os pacientes foram convidados, inicialmente, via telefone, à participação voluntária na pesquisa, após esclarecimentos do funcionamento da mesma. Os pacientes que aceitaram participar da pesquisa foram agendados para a primeira consulta onde as explicações e orientações foram reforçadas. Confirmou-se o não uso de outra terapia alternativa via telefone e, pessoalmente, durante as consultas para garantir a ausência de possíveis interferências nos resultados. O

paciente ou responsável legal, somente pôde participar da pesquisa, após a leitura das explicações, concordância em participar do estudo e assinatura do termo de consentimento pós-informado (TCLE) (Anexo 1).

Um total de 92 pacientes aceitou participar da pesquisa. Destes, 22 fizeram parte do estudo piloto onde foram, posteriormente, descartados da amostragem final e, 70 pacientes iniciaram o estudo, sendo que, destes, quatro foram a óbito e, dez desistiram por diversos motivos.

A amostra final foi constituída por 56 pacientes (24 homens e 32 mulheres) com câncer colorretal, estádios I ($n = 12$), II ($n = 16$) e III ($n = 28$), separados em grupos placebo ($n = 28$) e suplementado com fungo *Agaricus sylvaticus* ($n = 28$).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, sob o protocolo nº 051/2004.

4.5 Evolução Clínica

As consultas com a coleta de dados antropométricos, dietéticos, entre outros, foram realizadas no Ambulatório de Proctologia do Hospital de Base do Distrito Federal no período de novembro de 2004 a julho de 2006.

O período de acompanhamento dos pacientes foi de seis meses, sendo que, nos três primeiros meses, foram realizadas consultas quinzenais para a avaliação clínica e, nos últimos três meses, as consultas passaram a ser a cada 30 dias.

Todos os pacientes permaneceram com dieta habitual, embora durante o tratamento tenham recebido orientações gerais sobre como manter uma alimentação saudável. Após seis meses de acompanhamento, na alta ambulatorial, foi indicada dieta individualizada para todos

os pacientes e os mesmos foram encaminhados a outros profissionais da área de saúde, quando necessário.

Foram realizados três exames laboratoriais para análise da glicemia de jejum, do hemograma completo e do ferro sérico dos pacientes: imediatamente antes do início da suplementação, após três meses de tratamento e ao final do tratamento.

A evolução das alterações gastrointestinais foi realizada durante todas as consultas, fazendo-se, para fins estatísticos, a média dessas alterações em três momentos distintos: antes do início do tratamento, com três meses e, após seis meses de acompanhamento.

Todos os pacientes foram contactados pelos pesquisadores, semanalmente, via telefone, para esclarecimentos de dúvidas, verificação do uso adequado do cogumelo segundo as orientações e confirmação do agendamento, garantindo maior adesão ao tratamento e controle sobre a continuidade do estudo.

Foram considerados desistentes os pacientes que compareceram somente às primeiras consultas, que não vieram às consultas durante o período de seis meses e, que fizeram menos de três exames laboratoriais. Aqueles que vieram a óbito antes do final do tratamento não foram incluídos na amostragem.

Os cogumelos foram disponibilizados aos pacientes que desejaram utilizá-lo após o término do estudo.

4.6 Critérios de Avaliação Nutricional

Foi utilizada ficha especial para a avaliação nutricional a ser preenchida em todas as consultas (Anexo 2) por examinadores previamente treinados. A avaliação nutricional foi iniciada com a anamnese alimentar, considerando-se hábitos alimentares, alergias, aversões, ingestão atual, alterações no apetite, perda ponderal, mastigação e deglutição e alterações na

função intestinal. Avaliou-se alguns aspectos do estilo de vida como tabagismo, etilismo e prática de atividade física.

No exame físico, aferiram-se os dados antropométricos e pesquisados sinais que sugeriram carências nutricionais. Os dados antropométricos coletados foram: peso atual (kg) – PA, peso usual (kg) - PU, altura (cm) - A, peso ideal (kg) – PI (utilizando o índice de eutrofia de acordo com o Índice de Massa Corpórea - IMC), o IMC (kg/m^2) seguindo parâmetros estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde - OMS (1998), circunferência braquial (cm) – CB, aferida com fita métrica no ponto médio entre o acrômio e olécrano do braço não-dominante, prega cutânea tricipital (mm) – PCT, medida com adipômetro, no ponto médio entre o acrômio e olécrano do braço não-dominante, fletido a 90 graus. Os valores obtidos foram comparados com valores simplificados, de acordo com Jellife (1966). A circunferência muscular do braço (CMB) foi obtida pela fórmula: $\text{CMB} = \text{CB} - [0,314 \times \text{PCT}]$ onde os valores encontrados foram comparados com valores simplificados, de acordo com Blackburn e Thornton (1979).

Em relação ao IMC, os parâmetros estabelecidos pela OMS classificam o estado nutricional para adultos em magreza (inferior a $18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$), eutrofia (entre $18,5$ e $24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$), sobrepeso (entre $25,0$ e $29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$) e obesidade (superior a $30,0 \text{ kg}/\text{m}^2$). Porém, para fins de análise estatística, os pacientes com sobrepesos e obesos foram agrupados em um único grupo (IMC superior a $25,0 \text{ kg}/\text{m}^2$). Os idosos, idade superior a 60 anos, também foram classificados utilizando o IMC segundo Lipschitz (1994) em desnutridos (inferior a $22,0 \text{ kg}/\text{m}^2$), eutróficos (entre $22,0$ e $27,0 \text{ kg}/\text{m}^2$) e obesos ou sobrepeso (superior a $27,0 \text{ kg}/\text{m}^2$).

Para a aferição do peso, todos os pacientes posicionaram-se em pé, em cima dos sensores da balança, descalços, com os bolsos vazios e com roupas leves. O peso foi aferido

uma única vez em quilograma (kg), usando uma balança digital Plenna[®] - Resolve, modelo MEA-02500, com capacidade para 150 kg e variação de 0,1 kg, devidamente calibrada.

Para a medida da estatura, os pacientes ficaram de pé, descalços, em posição ortostática, com o corpo erguido em extensão máxima, cabeça ereta, olhando para frente, em posição de *Frankfort*, com as costas e a parte posterior dos joelhos encostados à parede e os pés juntos. A estatura foi aferida uma única vez em centímetros (cm), com fita métrica inelástica de 150 cm de comprimento, afixada em parede plana, sem rodapé, a 50 cm do chão. Colocou-se um esquadro na parte superior da cabeça, obtendo-se dessa forma a medida com precisão de 0,1 cm.

A PCT foi aferida utilizando o compasso Cescorf[®], de leitura rápida, escala de 0 - 60 mm e resolução de 1 mm. Foram realizadas três medidas consecutivas da PCT e considerou-se a média aritmética dos valores aferidos. Na aferição da CB, utilizou-se fita métrica de material inextensível com escala de 0 - 150 cm e resolução de 1 mm. A partir destes dados foi calculada a CMB. Para classificação da PCT e CMB em indivíduos com até 64 anos e 11 meses adotou-se a adequação de Blackburn (1979) conforme percentil 50º de Frisancho (1990). Para os maiores de 60 anos foi utilizado o padrão de referência do *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III), 1988-1991.

4.7 Avaliação Bioquímica, Hematológica, Imunológica e Parâmetros Clínicos

A coleta do sangue foi realizada seguindo o critério de 12h de jejum dos pacientes. O material coletado foi depositado em tubos secos à vácuo/heparinizados para a obtenção do soro, seguindo os protocolos recomendados pela Sociedade Brasileira de Patologia para a Coleta de Sangue Venoso. Os exames foram realizados no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Base da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal e analisados de acordo com os valores de referência padronizados pelo mesmo.

As amostras de glicemia de jejum coletadas foram centrifugadas e as análises realizadas em aparelho TARGA 3000 – *Random Access Chemistry Analyser*, seguindo os procedimentos do laboratório. A determinação da análise seguiu método enzimático em tubos de fotocolorímetro, utilizando-se kits da *Wiener* e os reagentes utilizados continham glicose-oxidase, peroxidase, 4-aminofenazona e tampões fosfato.

Em relação ao hemograma completo e ferro sérico, as amostras coletadas foram centrifugadas e as análises realizadas em aparelho COULTER T-540 fabricado em 1988, segundo rotina do laboratório. A determinação da análise seguiu o princípio da citometria de fluxo, utilizando-se os seguintes reagentes: isoton (diluyente), litic (hemolisante de eritrócitos) e coulter cleans (detergente que faz a lavagem do aparelho).

Foram verificados os sintomas gastrointestinais (constipação, diarreia, diarreia alternada com constipação, flatulência, retenção de flatos, distensão abdominal, pirose, plenitude pós-prandial, náuseas, disfagia, odinofagia, eructação, regurgitação, vômitos e dor abdominal) apresentados pelos pacientes no decorrer das consultas através da utilização de formulário-padrão (primeiro dia da consulta) e, anamnese dirigida-padrão (consultas subsequentes), além das alterações no apetite.

4.8 Estudo Piloto

Antes do início do estudo, com a finalidade de obter um método de boa aplicabilidade e que atingisse aos objetivos propostos para a pesquisa, procedeu-se à realização do estudo piloto. O estudo piloto foi realizado três meses antes do início da coleta de dados da pesquisa, no período de agosto a novembro de 2004, no Hospital de Base do Distrito Federal, com os objetivos de avaliar previamente as variáveis a serem estudadas, padronizar os procedimentos técnicos a serem realizados na investigação, aferir os

instrumentos a serem utilizados, promover as correções e os ajustes necessários ao estudo e verificar a ocorrência de alterações gastrointestinais nos pacientes com câncer gastrointestinal após a suplementação com *Agaricus sylvaticus*, comparando-as ao grupo placebo.

Foram alocados no estudo piloto 22 (vinte e dois) pacientes com câncer gastrointestinal, os quais foram excluídos da amostragem. Estes pacientes foram suplementados com cogumelo ou placebo, duas vezes ao dia (30 mg/kg/dia), nos intervalos entre as refeições. Os parâmetros avaliados foram: estado nutricional, alterações bioquímicas, evolução clínica e ocorrência de distúrbios gastrointestinais.

4.9 Análise Estatística

A análise estatística dos resultados foi realizada comparando os grupos placebo e suplementado com fungo *Agaricus sylvaticus*.

Os valores da glicemia de jejum, hemograma completo e ferro sérico foram comparados e analisados, através da utilização dos testes estatísticos T-*student* e F, realizados pelos programas Microsoft Excel 2003 e SPSS (*Statistical Package of the Social Sciences*, SPSS Inc, Chicago, EUA) para Windows versão 14.0 Os resultados foram considerados significativos para um valor de $p \leq 0,05$.

Em relação às alterações gastrointestinais, todos os dados coletados foram analisados de forma qualitativa e descritiva, utilizando os programas Microsoft Excel 2003 e Epi Info 2004 para Windows, versão 3.3.2.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

ARTIGOS ORIGINAIS

RESULTADOS E DISCUSSÃO

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM FUNGOS
AGARICUS SYLVATICUS NA GLICEMIA DE JEJUM DE PACIENTES
COM CÂNCER COLORRETAL: UM ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, PLACEBO-CONTROLADO**

*EFFECTS OF DIETARY SUPPLEMENTATION WITH AGARICUS
SYLVATICUS FUNGUS IN FASTING GLYCEMIA LEVELS OF PATIENTS
WITH COLORECTAL CANCER: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND,
PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL STUDY*

Enviado para Revista Clinical Nutrition em 27/04/2007

RESUMO

Introdução: O câncer colorretal está associado a sobrepeso ou obesidade e, possivelmente, a hiperglicemia e hiperinsulinemia. Fungos medicinais podem exibir atividade hipoglicêmica.

Objetivo: Avaliar os efeitos na glicemia de jejum de pacientes com câncer colorretal, em fase pós-operatória, após suplementação dietética com *Agaricus sylvaticus*. **Metodologia:** Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado realizado no Hospital de Base do Distrito Federal por seis meses. Amostra constituída por 56 pacientes, estádios I, II e III seguindo determinados critérios de inclusão e exclusão, separados em dois grupos: suplementado com *Agaricus sylvaticus* (30 mg/kg/dia) e placebo. Realizadas três avaliações de glicemia de jejum ao longo do tratamento. Pacientes separados posteriormente segundo o IMC - Índice de Massa Corpórea, sexo e estadiamento. Resultados analisados pelos programas Microsoft Excel 2003 e SPSS 14.0 com $p \leq 0,05$. **Resultados:** Os pacientes apresentaram IMC médio = $24,65 \text{ kg/m}^2$ (57,1% mulheres e 42,9% homens). O grupo placebo (idade média $59,14 \pm 12,95$ anos) tinha glicemia inicial média de $94,36 \pm 15,34 \text{ mg/dL}$, após três meses $98,12 \pm 15,54 \text{ mg/dL}$ ($p = 0,03$) e no sexto mês aumento significativo $98,52 \pm 9,03 \text{ mg/dL}$ ($p = 0,01$). O grupo suplementado (idade média de $56,34 \pm 15,53$ anos) tinha glicemia inicial média de $95,92 \pm 11,64 \text{ mg/dL}$, após três meses $94,88 \pm 12,24 \text{ mg/dL}$ ($p = 0,65$) e, no sexto mês, redução significativa $92,86 \pm 6,82 \text{ mg/dL}$ ($p = 0,01$). **Conclusão:** Resultados sugerem que a suplementação dietética com *Agaricus sylvaticus* pode reduzir significativamente a glicemia de jejum de pacientes com câncer colorretal, em fase pós-operatória, apresentando efeitos benéficos no prognóstico destes pacientes.

Palavras-chave: *Agaricus sylvaticus*, fungos medicinais, substâncias hipoglicêmicas.

ABSTRACT

Introduction: Colorectal cancer is associated with overweight or obesity and, possibly, with hyperglycemia and hyperinsulinemia. Medicinal fungus can show hypoglycemic activity.

Objective: Assess the effects of dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* fungus in fasting glycemia of post-surgery patients with colorectal cancer. **Methodology:** Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial carried out at the Federal District Hospital – Brazil, for six months. Samples of 56 enrolled patients, stadiums phase I, II and III which followed specific criteria of inclusion and exclusion, divided in two groups: Group supplemented with *Agaricus sylvaticus* (30 mg/kg/day) and placebo group. Subjects were divided later on according to BMI – Body Mass Index, sex and stage. Three fasting glycemia evaluations were carried out throughout the treatment. Results were analyzed with Microsoft Excel 2003 and SPSS 14.0 programs, with $p \leq 0,05$. **Results:** Subjects presented BMI medium = 24,65 kg/m² (57,1% women and 42,9% men). The placebo group (average age 59,14 ± 12,95 years) had initial glycemia levels of 94,36 ± 15,34 mg/dL, after three months 98,12 ± 15,54 mg/dL ($p = 0,03$) and in the sixth month 98,52 ± 9,03 mg/dL ($p = 0,01$). The supplemented group (average age of 56,34 ± 15,53 years) had initial glycemia levels of 95,92 ± 11,64 mg/dL, after three months 94,88 ± 12,24 mg/dL ($p = 0,65$) and, in the sixth month, a significant reduction to 92,86 ± 6,82 mg/dL ($p = 0,01$). **Conclusion:** Results suggest that the dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* can significantly reduce fasting glycemia levels of colorectal cancer patients in post-surgery phase, presenting beneficial effects in the prognosis of these patients.

Keywords: *Agaricus sylvaticus*, medicinal fungus, hypoglycemic substances.

5.1 EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM FUNGOS *AGARICUS SYLVATICUS* NA GLICEMIA DE JEJUM DE PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, PLACEBO-CONTROLADO.

5.1.1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal é a segunda maior causa de óbitos por câncer ¹. Nos Estados Unidos, ele representa a terceira causa mais comum de câncer, atingindo, anualmente, cerca de 150.000 casos e 57.000 óbitos ² e, no Brasil, é a quinta neoplasia em termos de incidência e a quarta causa de óbito ³.

A frequência de óbitos por câncer colorretal, em ambos os sexos, é mais elevada em indivíduos que apresentam sobrepeso (Índice de Massa Corpórea, IMC $\geq 25,0$ e $< 30,0$ kg/m²) ou obesidade (IMC $\geq 30,0$ kg/m²) quando comparados com indivíduos eutróficos (IMC $\geq 18,5$ e $< 25,0$ kg/m²) ^{2,4}. Outros estudos demonstram relação positiva entre os pacientes com câncer colorretal e elevada prevalência de sobrepeso e obesidade ^{2, 5} com depósito de gordura visceral ⁶.

Diversos fatores, além da obesidade, contribuem para o risco de contrair o câncer colorretal como idade, história familiar ², inatividade física, consumo de bebida alcoólica e dietas tipicamente ocidentais ⁷.

Fatores dietéticos e de hábitos de vida inadequados estão associados com a resistência periférica à insulina e, conseqüente, hiperinsulinemia, além de altos níveis de fator de crescimento de insulina (IGF-1) ⁸. A hiperinsulinemia está intimamente relacionada ao processo de carcinogênese, uma vez que pode estimular o crescimento dos tumores colorretais ⁷. Da mesma forma, o fator de crescimento de insulina é responsável pela proliferação e apoptose, podendo influenciar significativamente a carcinogênese ⁸.

Alguns pesquisadores sugerem que os fungos medicinais ou os seus extratos, quando utilizados como suplementos dietéticos, exibem atividade hipoglicêmica em estudos experimentais e clínicos^{9, 10, 11, 12}, por conterem substâncias que parecem atuar no mecanismo de regulação do metabolismo da glicose¹³.

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos na glicemia de jejum de pacientes com câncer colorretal, em fase pós-operatória, após suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus*, atendidos no ambulatório de um hospital público do Distrito Federal.

5.1.2 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1.2.1 Metodologia do estudo

O estudo constitui um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, com alocação aleatória dos pacientes. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, sob o protocolo nº 051/2004. O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido dos pacientes, cuja participação foi voluntária, após tomarem conhecimento dos procedimentos do estudo. O trabalho foi desenvolvido no Ambulatório de Proctologia do Hospital de Base do Distrito Federal, Brasil, no período de novembro de 2004 a julho de 2006.

5.1.2.2 Amostra

A amostra foi constituída por 56 pacientes (24 homens e 32 mulheres) com câncer colorretal, estádios I ($n = 12$), II ($n = 16$) e III ($n = 28$), separados em dois grupos: placebo e suplementado com fungo *Agaricus sylvaticus*.

Os pacientes foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão: portadores de câncer colorretal em fase pós-operatória, de três meses a dois anos de

intervenção cirúrgica, idade superior a vinte anos; e de exclusão: gestantes, lactantes, acamados, deficientes físicos, pacientes em uso de terapia alternativa, portadores de outras doenças crônicas não-transmissíveis e em processo de metástase.

5.1.2.3 Extrato com fungos *Agaricus sylvaticus*

O fungo *Agaricus sylvaticus*, cujo nome popular é Cogumelo do Sol, foi obtido de um produtor, credenciado pela Empresa Brasileira de Agropecuária - Embrapa, da região de Tapiraí, interior do Estado de São Paulo. O extrato do fungo foi obtido por imersão do material desidratado em água quente por 30 minutos, liquidificado, peneirado e seco em dissecador. A análise da composição do *Agaricus sylvaticus* foi realizada pelo *Japan Food Research Laboratories Center* e revelou a presença de carboidratos (18,51g/100g), lipídeos (0,04g/100g), ergosterol (624mg/100g), proteínas (4,99g/100g), aminoácidos (arginina-1,14%; lisina-1,23%; histidina-0,51%, fenilalanina-0,92%, tirosina-0,67%, leucina-1,43%, metionina-0,32%, valina-1,03%, alanina-1,28%, glicina-0,94%, prolina-0,95%, ácido glutâmico-3,93%, serina-0,96%, treonina-0,96%, ácido aspártico-1,81%, triptofano-0,32%, cisteína-0,25%) e micronutrientes em quantidades-traço.

O extrato seco foi transformado em comprimidos, seguindo procedimento farmacotécnico. A dosagem do fungo administrada aos pacientes do grupo suplementado foi equivalente a 30 mg/kg/dia, fracionada em duas tomadas diárias. Ao grupo de pacientes que recebeu o placebo, foram administrados os comprimidos nas mesmas quantidades, com os mesmos excipientes e valor calórico, porém sem o extrato do *Agaricus sylvaticus*. Todos os pacientes ingeriram seis comprimidos por dia (três pela manhã e três à tarde, nos intervalos entre as refeições) durante um período de seis meses.

5.1.2.4 Evolução clínica

O período de acompanhamento dos pacientes foi de seis meses, sendo que nos três primeiros meses, foram realizadas consultas quinzenais para a avaliação clínica e, nos últimos três meses, as consultas passaram a ser a cada 30 dias.

Todos os pacientes permaneceram com dieta habitual, embora durante o tratamento tenham recebido orientações gerais sobre como manter uma alimentação saudável. Após seis meses de acompanhamento, na alta ambulatorial, foi indicada dieta individualizada para todos os pacientes e os mesmos foram encaminhados a outros profissionais da área de saúde, quando necessário.

Foram realizados três exames laboratoriais para análise da glicemia de jejum dos pacientes: imediatamente antes do início da suplementação, após três meses de tratamento e ao final do tratamento.

Todos os pacientes foram contactados pelos pesquisadores, semanalmente, via telefone, para esclarecimentos de dúvidas, verificação do uso adequado do cogumelo segundo as orientações e confirmação do agendamento, garantindo maior adesão ao tratamento e controle sobre a continuidade do estudo.

Foram considerados desistentes os pacientes que compareceram somente às primeiras consultas, que não vieram às consultas durante o período de seis meses e que fizeram menos de três exames. Aqueles que vieram a óbito antes do final do tratamento não foram incluídos na amostragem.

5.1.2.5 Avaliação laboratorial

A coleta do sangue foi realizada seguindo o critério de 12h de jejum dos pacientes. O material coletado foi depositado em tubos secos à vácuo para a obtenção do soro, seguindo os protocolos recomendados pela Sociedade Brasileira de Patologia para a Coleta de Sangue Venoso ¹⁴. Os exames foram realizados no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Base da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. As amostras coletadas foram centrifugadas e as análises realizadas em aparelho TARGA 3000 – *Random Access Chemistry Analyser*, seguindo os procedimentos do laboratório. A determinação da análise seguiu método enzimático em tubos de fotocolorímetro, utilizando-se kits da *Wiener* e os reagentes utilizados continham glicose-oxidase, peroxidase, 4-aminofenazona e tampões fosfato.

5.1.2.6 Análise estatística

Os pacientes foram divididos em grupos de acordo com o IMC ¹⁵ apresentado ao final do tratamento para a comparação dos resultados: um grupo de pacientes eutróficos e um grupo de pacientes com sobrepeso e obesidade, separados e analisados, posteriormente, por gênero (feminino e masculino) e estadiamento (estádios I, II e III).

Os valores da glicemia de jejum apresentados foram comparados e analisados, utilizando os testes estatísticos *T-student* e *F*, realizados pelos programas Microsoft Excel 2003 e SPSS para *Windows* versão 14.0 (*Statistical Package of the Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, EUA*) com valor de significância de $p \leq 0,05$.

5.1.3 RESULTADOS

Após seis meses de acompanhamento no Ambulatório de Proctologia do Hospital de Base do Distrito Federal, 56 pacientes com câncer colorretal concluíram o estudo, sendo 32 mulheres (57,1%) e 24 homens (42,9%), separados em grupos placebo e *Agaricus sylvaticus*.

Os pacientes do grupo placebo ($n = 28$) tinham idade média de $59,14 \pm 12,95$ anos. Com relação ao gênero e ao estadiamento, 57,1% ($n = 16$) eram do sexo feminino, sendo três do estágio I, sete do II e seis do III, e 42,9% ($n = 12$) do sexo masculino, um do estágio I, três do II e oito do III. O IMC médio desse grupo foi de $23,99 \pm 4,11 \text{ kg/m}^2$, indicando o IMC dentro da faixa de eutrofia ($\text{IMC} \geq 18,5$ e $< 25,0 \text{ kg/m}^2$) e sobrepeso ($\text{IMC} \geq 25,0$ e $< 30,0 \text{ kg/m}^2$).

Os pacientes do grupo *Agaricus sylvaticus* ($n = 28$) tinham idade média de $56,34 \pm 15,53$ anos. Quanto ao gênero e ao estadiamento, 57,1% ($n = 16$) eram do sexo feminino, sendo seis do estágio I, dois do II e oito do III, e 42,9% ($n = 12$) do sexo masculino, dois do estágio I, quatro do II e seis do estágio III. O IMC médio desse grupo foi de $24,76 \pm 4,10 \text{ Kg/m}^2$, indicando eutrofia e sobrepeso.

Em relação aos exames de glicemia de jejum, os resultados observados foram: o grupo placebo tinha uma glicemia inicial média de $94,36 \pm 15,34 \text{ mg/dL}$, após três meses foi observado um aumento significativo dos níveis glicêmicos $98,12 \pm 15,54 \text{ mg/dL}$ ($p = 0,03$), mantendo-se dentro dos valores de normalidade (70-110 mg/dL), no sexto mês, houve novamente um aumento significativo da glicemia $98,52 \pm 9,03 \text{ mg/dL}$ ($p = 0,01$), mantendo-se dentro dos valores de normalidade, figura 1.

O grupo suplementado com *Agaricus sylvaticus* tinha a glicemia inicial média de $95,92 \pm 11,64 \text{ mg/dL}$, após três meses foi observada uma redução $94,88 \pm 12,24 \text{ mg/dL}$, porém essa não foi estatisticamente significativa ($p = 0,65$). No sexto mês de suplementação, houve redução significativa $92,86 \pm 6,82 \text{ mg/dL}$ dos níveis glicêmicos ($p = 0,02$), figura 1.

A relação entre glicemia e IMC, no grupo placebo, sugere que os pacientes eutróficos ($n = 14$) apresentaram melhores taxas de glicemia de jejum no início do tratamento, $91,93 \pm 18,50$ mg/dL quando comparados com os pacientes com sobrepeso ($n = 11$) e obesos ($n = 3$), $97,15 \pm 10,70$ mg/dL e, após seis meses, observou-se um aumento significativo (de $91,93 \pm 18,50$ para $96,31 \pm 9,16$ mg/dL, $p = 0,02$) da glicemia nos pacientes eutróficos, e não-significativo (de $97,15 \pm 10,70$ para $100,92 \pm 8,62$ mg/dL, $p = 0,25$) nos pacientes com sobrepeso e obesos.

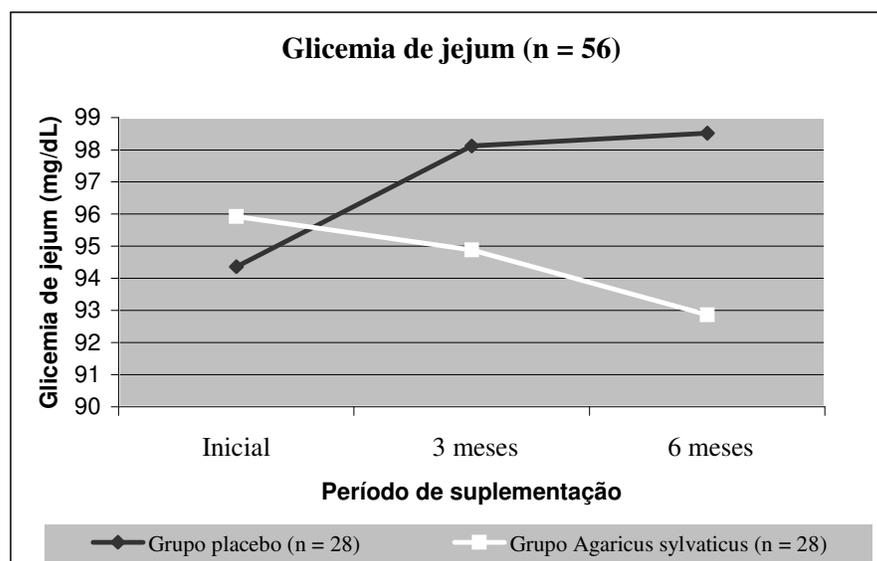


Figura 1: Resultados dos testes de glicemia de jejum dos pacientes atendidos no Hospital de Base do Distrito Federal entre novembro de 2004 e julho de 2006.

Quando os grupos foram separados por sexo, observou-se que as pacientes eutróficas ($n = 8$) apresentaram melhores taxas iniciais de glicemia, $89,25 \pm 12,09$ mg/dL, que as pacientes com sobrepeso e obesas ($n = 6$), $97,38 \pm 13,26$ mg/dL. Após seis meses, constatou-se aumento da glicemia nos dois grupos, esse foi significativo no grupo de pacientes eutróficas com $p = 0,05$ (de $89,25 \pm 12,09$ para $95,29 \pm 7,36$ mg/dL), e não-significativo no grupo das

pacientes com sobrepeso e obesas, $p = 0,62$ (de $97,38 \pm 13,26$ para $100,14 \pm 9,77$ mg/dL). Com relação aos pacientes do sexo masculino, o grupo eutrófico ($n = 6$) apresentou menores taxas iniciais glicêmicas que o grupo com sobrepeso e obesidade ($n = 5$) ($96,33 \pm 13,71$ mg/dL e $96,80 \pm 5,97$ mg/dL, respectivamente). Após seis meses, os dois grupos tiveram aumento na glicemia, sendo que esse foi maior no grupo com sobrepeso e obesos (de $96,80 \pm 5,97$ para $102,00 \pm 7,65$ mg/dL, $p = 0,22$) que no grupo dos eutróficos (de $96,33 \pm 13,71$ para $99,00 \pm 11,55$ mg/dL, $p = 0,74$), porém esses incrementos não foram significativos, figura 2.

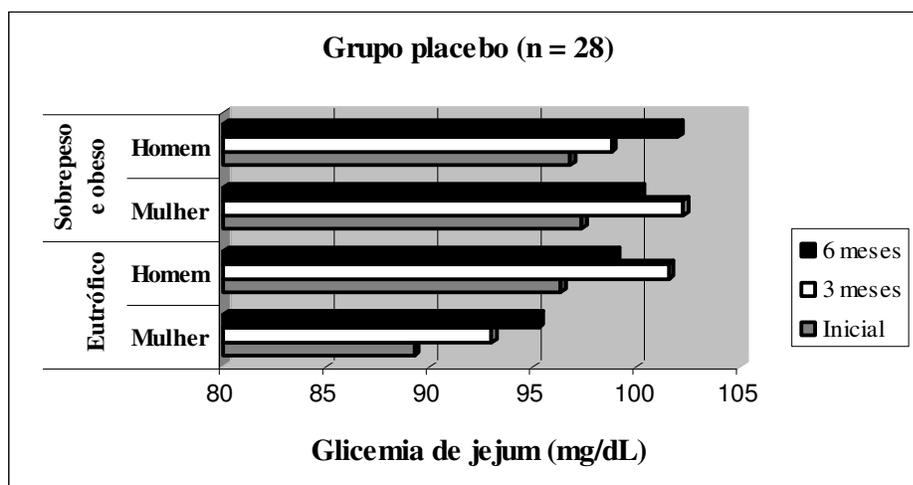


Figura 2: Relação entre gênero, glicemia de jejum e IMC (eutrofia e sobrepeso/obesidade) dos pacientes do grupo placebo.

Ao se fazer a relação entre a glicemia e o estadiamento, observou-se, no grupo placebo, que os pacientes do estágio I ($n = 4$) tinham menores taxas iniciais de glicemia que os pacientes do estágio II ($n = 10$) e III ($n = 14$), $87,67 \pm 16,80$ mg/dL; $95,64 \pm 6,76$ mg/dL e $98,00 \pm 16,35$ mg/dL, respectivamente. No sexto mês de acompanhamento, todos os pacientes apresentaram aumento não-significativo da glicemia, sendo que os pacientes do estágio I continuaram com as menores taxas glicêmicas ($95,33 \pm 10,69$ mg/dL, $p = 0,16$, contra $100,73 \pm 8,99$ mg/dL, $p = 0,09$ do estágio II e, $99,45 \pm 8,80$ mg/dL, $p = 0,06$ do estágio III), figura 3.

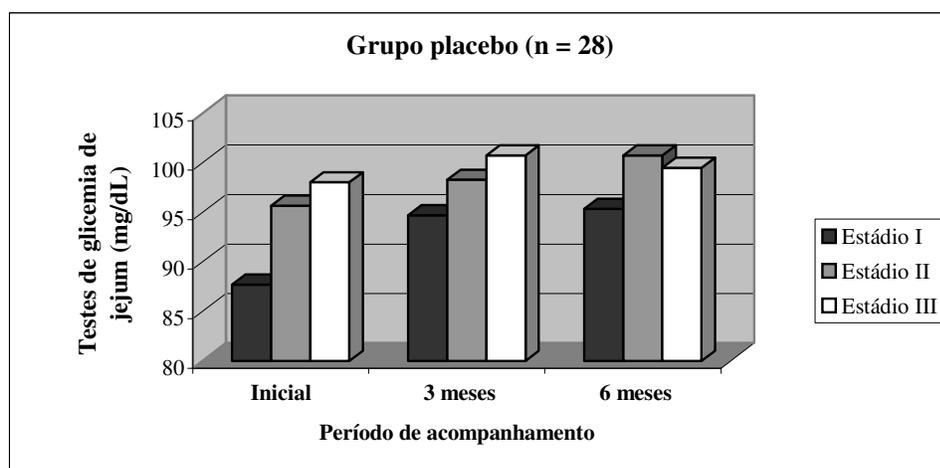


Figura 3: Relação entre estadiamento e glicemia de jejum do grupo placebo.

No grupo *Agaricus sylvaticus*, a relação entre glicemia e IMC demonstrou que os pacientes eutróficos ($n = 11$) tinham taxas de glicemia de jejum no início do tratamento de $95,00 \pm 12,30$ mg/dL e, os pacientes com sobrepeso ($n = 14$) e obesos ($n = 3$), de $97,67 \pm 11,00$ mg/dL. Após seis meses de suplementação, observou-se diminuição da glicemia nos pacientes eutróficos (de $95,00 \pm 12,30$ para $91,00 \pm 8,70$ mg/dL) e nos pacientes com sobrepeso e obesos (de $97,67 \pm 11,00$ para $96,93 \pm 7,56$ mg/dL), apesar de não-significativa, com $p = 0,34$ e $p = 0,09$, respectivamente.

Ao separarmos o grupo suplementado com *Agaricus sylvaticus* por sexo e IMC, observou-se que o grupo eutrófico de pacientes do sexo feminino ($n = 8$) teve aproximadamente as mesmas taxas de glicemia de jejum que as pacientes do grupo com sobrepeso e obesas ($n = 6$), $94,67 \pm 13,59$ mg/dL e $93,75 \pm 10,19$ mg/dL, respectivamente. Ao final do período de suplementação, as pacientes eutróficas tiveram uma diminuição da glicemia (de $94,67 \pm 13,59$ para $85,60 \pm 5,94$ mg/dL), porém essa não foi significativa, $p =$

0,34. No grupo das pacientes com sobrepeso e obesidade, houve manutenção dos valores de glicemia de jejum (de $93,75 \pm 10,19$ para $94,13 \pm 6,40$ mg/dL, $p = 0,90$). Com relação aos pacientes do sexo masculino, os eutróficos ($n = 5$) apresentaram uma glicemia inicial de $95,50 \pm 12,01$ mg/dL, os com sobrepeso e obesos ($n = 8$) de $102,14 \pm 10,78$ mg/dL. Ao final do tratamento, observou-se aumento dos níveis de glicose no grupo dos eutróficos (de $95,50 \pm 12,01$ para $97,75 \pm 6,70$ mg/dL), porém não-significativo, $p = 0,46$. No grupo com sobrepeso e obesidade, averiguou-se uma diminuição dos níveis glicêmicos, de $102,14 \pm 10,78$ para $100,67 \pm 5,57$ mg/dL, entretanto essa não foi significativa, $p = 0,97$, figura 4.

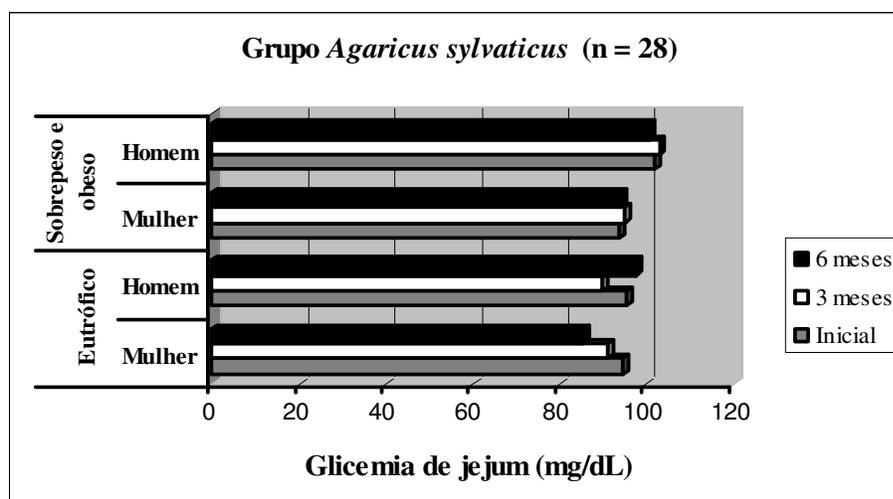


Figura 4. Relação entre gênero, glicemia de jejum e IMC (eutrofia e sobrepeso/obesidade) dos pacientes do grupo *Agaricus sylvaticus*.

Quando as taxas de glicemia de jejum e o estadiamento foram comparados, observou-se que os pacientes do estágio I ($n = 8$) apresentaram melhores níveis glicêmicos ($91,56 \pm 8,19$ mg/dL) que os pacientes dos estádios II ($n = 6$, $100,17 \pm 11,48$ mg/dL) e III ($n = 14$, $96,73 \pm 14,14$ mg/dL). Após seis meses de suplementação, observou-se redução da

glicemia dos pacientes em todos os estádios, no estágio III (de $96,73 \pm 14,14$ para $95,6 \pm 5,02$ mg/dL, $p = 0,05$) diminuição estatisticamente significativa, no estágio I (de $91,56 \pm 8,19$ para $88,33 \pm 5,39$ mg/dL, $p = 0,26$) e, no estágio II (de $100,17 \pm 11,48$ para $98,17 \pm 9,64$ mg/dL, $p = 0,66$) reduções não-significativas estatisticamente, figura 5.

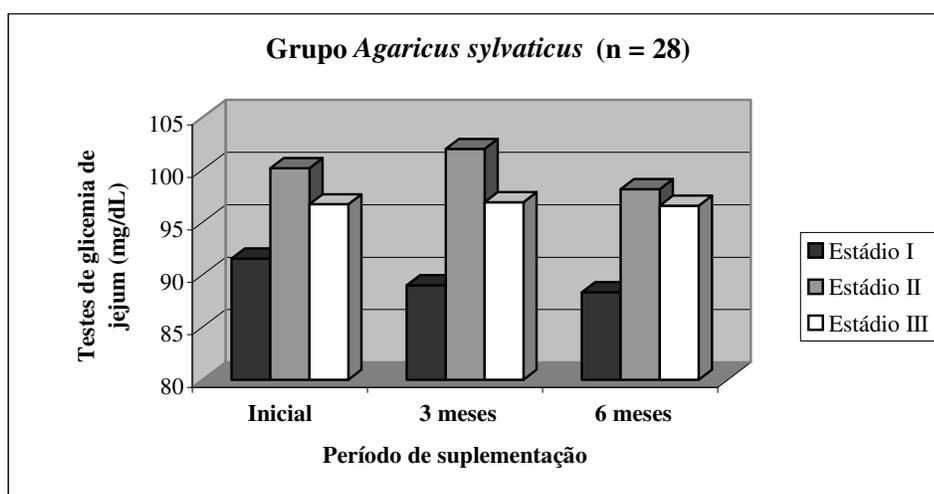


Figura 5: Relação entre estadiamento e glicemia de jejum do grupo suplementado com *Agaricus sylvaticus*.

5.1.4 DISCUSSÃO

No presente estudo, os pacientes do grupo suplementado com *Agaricus sylvaticus* foram caracterizados como adultos (idade média de $56,34 \pm 15,53$ anos), eutróficos e com sobrepeso (IMC médio de $24,76 \pm 4,10$ Kg/m²).

Está bem esclarecida na literatura a relação entre câncer, obesidade e hiperinsulinemia¹⁶. O aumento na incidência do metabolismo anormal de carboidratos, especialmente em relação às altas taxas de glicose e insulina plasmáticas ocorre com o aumento da idade e do peso¹⁷ como observado nos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus*

deste estudo. A obesidade está associada à hiperinsulinemia e ao aumento do risco de várias neoplasias malignas como mama, próstata, endométrio e, principalmente, colorretal. A hiperinsulinemia, que precede o diabetes tipo 2, parece ser fator determinante entre esta doença e diversos tipos de câncer. Medidas que reduzem a insulina plasmática e a resistência periférica à insulina como restrição energética, aumento do consumo de fibras e dos exercícios físicos pode ter efeito preventivo ou retardar o crescimento de tumores específicos ¹⁶.

Em indivíduos obesos, o risco de carcinogênese correlaciona-se estatisticamente com a distribuição abdominal de gordura. A obesidade abdominal é um indicador de risco maior em indivíduos com câncer colorretal do que a obesidade generalizada. No adulto, o ganho ponderal que culmina com a obesidade abdominal, aumenta significativamente o risco de adenomas colônicos e de carcinoma colorretal ¹⁶. Porém, no nosso estudo, a adiposidade visceral não foi averiguada.

Segundo Giovannucci ⁸, algumas hipóteses como inatividade física, IMC elevado, adiposidade central e dietas ricas em gorduras podem explicar o aumento do risco de câncer colorretal. A associação desses fatores com a resistência à insulina, hiperinsulinemia e os elevados níveis de IGF pode estimular o desenvolvimento de tumores colorretais.

Estudos em animais de laboratório indicam que a administração de insulina pode promover a carcinogênese, uma vez que a multiplicidade de focos de células epiteliais aberrantes em criptas intestinais e a produção de sialomucina, em ratas, foram aumentadas pela ação da insulina, resultando em efeito de crescimento do epitélio intestinal ¹⁶.

A insulina, por ação sobre o seu receptor, pode promover estímulo mitogênico prolongado. Em condições fisiológicas normais, observa-se redução da concentração dos receptores de insulina na membrana citoplasmática com o aumento dos níveis de insulina no sangue. Tal fato não ocorre no tecido canceroso que permanece com elevado número de

receptores independente dos níveis de insulinemia. Os receptores de insulina das células neoplásicas perdem a capacidade de sub-regular os sítios de ligação de insulina com conseqüente incremento da sensibilidade tumoral aos efeitos estimulatórios desse hormônio. Esta sub-regulação anormal e sua dissociação da ação biológica da insulina podem oferecer às células cancerosas diversas vantagens metabólicas. Porém, estudos adicionais com o intuito de investigar o papel da insulina e de fatores de crescimento relacionados com a insulina no processo de carcinogênese aguardam elucidação ¹⁶.

Em pacientes com câncer, observam-se alterações no metabolismo dos carboidratos devido, principalmente, ao elevado *turnover* de glicose, aumento da gliconeogênese e da resistência à insulina, podendo culminar com a hiperglicemia ¹⁸.

No presente estudo, averiguou-se uma redução significativa da glicemia de jejum dos portadores de câncer colorretal após seis meses de suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus*. Resultados inversos foram encontrados nos pacientes alocados no grupo placebo, onde foi observado um aumento significativo dos níveis glicêmicos, sugerindo que o fungo *Agaricus sylvaticus* possui substâncias capazes de reduzir a glicemia.

Ao se fazer a relação entre a glicemia de jejum e o estadiamento foi averiguado, em ambos os grupos, que os pacientes do estágio I tiveram menores taxas de glicemia que os pacientes dos estádios II e III. Esses achados estão condizentes com a literatura, uma vez que evidências científicas demonstram que a absorção periférica de glicose, no câncer, encontra-se deficiente mesmo após a infusão de altas doses de insulina e que todas estas alterações foram observadas em estádios mais avançados da doença o que sugere que há incremento do *turnover* de glicose à medida que a extensão do tumor aumenta ¹⁸. Porém, após os seis meses de suplementação com *Agaricus sylvaticus*, todos os pacientes nos diversos estádios da doença apresentaram redução dos níveis glicêmicos. Esses resultados não foram observados nos

pacientes pertencentes ao grupo placebo que obtiveram um aumento da glicemia, apesar de não-significativo, sugerindo mais uma vez a presença de substâncias bioativas no *Agaricus sylvaticus* capazes de reduzir a glicose plasmática.

Estudos experimentais conduzidos em ratos com diabetes tipo 1 demonstraram que a administração de fungos *Agaricus campestris* apresenta importante ação hipoglicêmica¹⁰ através da secreção de insulina a partir do fechamento dos canais K^+ -ATP para a despolarização das células β -pancreáticas com, conseqüente, influxo de Ca^{2+} ¹⁹.

A ação anti-hiperglicêmica do fungo *Agaricus bisporus* foi investigada e comprovada, demonstrando que esse cogumelo exerce o seu efeito na secreção e/ou ação da insulina¹⁰.

Outros estudos demonstraram que os polissacarídeos solúveis presentes em fungos *Auricularia auricula-judae* são capazes de promover redução significativa da glicemia, insulinemia e glicosúria, além de aumentar a tolerância intraperitoneal à insulina e o conteúdo de glicogênio hepático em ratos²⁰.

Um ensaio clínico conduzido em 71 pacientes com diagnóstico confirmado de diabetes tipo 2, tratados com frações do polissacarídeo do fungo *Ganoderma lucidum* (1800 mg, três vezes ao dia, por um período de 12 meses), demonstrou redução significativa dos valores médios da glicemia pós-prandial para $11,8 \text{ mmol L}^{-1}$ no grupo suplementado quando comparado com o grupo placebo²¹.

Na literatura, não foram encontrados estudos que avaliaram os efeitos do fungo *Agaricus sylvaticus* no metabolismo dos carboidratos, porém os nossos resultados demonstram que o mesmo é capaz de reduzir a glicemia de jejum dos pacientes com câncer colorretal. Está bem elucidada a presença de substâncias bioativas como lectinas, ergosterol, proteoglicanas,

glucanas e arginina nos fungos *Agaricaceae*. Acredita-se que a principal substância que responde pelos atributos farmacológicos e nutricionais destes cogumelos é a β -glucana^{9, 11, 22}.

A ingestão de quantidades moderadas de fibras pode melhorar o metabolismo glicídico em indivíduos eutróficos e com sobrepeso¹⁷, além de alterar a glicemia pós-prandial e a resposta à insulina tanto em indivíduos com ou sem diabetes^{23, 24}. Estudos demonstram que um decréscimo linear nos níveis de glicemia foi encontrado aumentando-se a quantidade de β -glucanas²⁵. O consumo de fibras solúveis, particularmente das β -glucanas, presentes nos fungos, reduz o pico de insulina e a glicose pós-prandial e suas respectivas curvas, promovendo efeitos benéficos na tolerância à glicose^{17, 25}.

Segundo Bourdon *et al.*²⁴, as fibras regulam a quantidade e o local dos processos digestivos e absorptivos dos carboidratos, modificando, conseqüentemente, as respostas alimentares a uma refeição e/ou as respostas fisiológicas a um determinado alimento. Quando as fibras que contêm polissacarídeos viscosos como as glucanas são incluídas às refeições, observa-se uma reduzida absorção glicídica, modificando principalmente as respostas aos hormônios alimentares, propiciando uma absorção mais lenta dos carboidratos.

Apesar dos mecanismos intrínsecos das fibras alimentares na melhoria da homeostase da glicose não estarem totalmente detalhados na literatura, reconhece-se que esta propriedade é multifatorial envolvendo o retardo no esvaziamento gástrico, a redução da absorção de carboidratos e a alteração na secreção hormonal. Todos esses fenômenos estariam relacionados à retenção de líquidos ocasionada pela presença de fibra solúvel no intestino, diminuição do acesso à enzima pancreática em alcançar os polissacarídeos da dieta pelo aumento da viscosidade do quimo e redução da difusão da glicose pelo enterócito. Dessa forma, as fibras agem sobre a liberação dos hormônios peptídeo inibidor gástrico, colecistocinina e glucagon entérico que, juntamente com o estímulo parassimpático,

promovem o retardo do esvaziamento gástrico, aumentam a motilidade intestinal e, principalmente, a liberação de insulina pelo pâncreas²⁶.

5.1.5 CONCLUSÃO

Os resultados sugerem que a suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* é capaz de reduzir significativamente a glicemia de jejum de portadores de câncer colorretal, em fase pós-operatória, apresentando efeitos benéficos no metabolismo dos carboidratos e, conseqüentemente, no prognóstico destes pacientes. Porém, devido à escassez de estudos na literatura, são necessários ensaios clínicos randomizados adicionais ao realizado neste estudo, para determinar outras condições clínicas que poderiam se beneficiar com o uso adjuvante do fungo *Agaricus sylvaticus*.

REFERÊNCIAS

1. Freeza EE, Warchtel MS, Chiriva-Internati M. Influence of obesity on the risk of developing colon cancer. *Gut* 2006; 55:285-91.
2. Heo M, Allison DB, Fontaine KR. Overweight, obesity, and colorectal cancer screening: disparity between men and women. *BMC Public Health* 2004; 4:53.
3. Bin FC. Rastreamento para câncer colorretal. *Rev Assoc Med Bras* 2002; 48(4): 275-96.
4. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348(17): 1625-38.
5. Lagra F, Karastergiou K, Delithanasis I, Koutsika E, Katsikas I, Papadopoulou-Zekeridou P. Obesity and colorectal cancer. *Tech Coloproctol* 2004; 8(1 Suppl): 161S -3S.
6. Otake S, Takeda H, Suzuki Y, Fukui T, Watanabe S, Ishihama K, et al. Association of visceral fat accumulation and plasma adiponectin with colorectal adenoma: evidence for participation of insulin resistance. *Clin Cancer Res* 2005; 11(10): 3642-46.
7. Kim Y-I. Diet, lifestyle, and colorectal cancer: is hyperinsulinemia the missing link? *Nutrition Reviews* 1998; 56(9): 275-79.
8. Giovannucci E. Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. *J Nutr* 2001; 131(11 Suppl): 3109S-20S.
9. Novaes MRCG, Fortes RC, Garcez LC. Cogumelos comestíveis da família *Agaricaceae*: aspectos nutricionais e atividade farmacológica no câncer. *Rev Soc Bras Farm Hosp* 2004; 2(5): 15-20.
10. Hwang H-J, Kim S-W, Lim J-M, Joo J-H, Kim H-O, Kim H-M, et al. Hypoglycemic effect of crude exopolysaccharides produced by a medicinal mushroom *Phellinus baumii* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sciences* 2005; 76: 3069-80.
11. Novaes MRCG, Fortes RC. Efeitos antitumorais de cogumelos comestíveis da família *agaricaceae*. *Revista Nutrição Brasil* 2005; 4(4): 207-17.
12. Sullivan R, Smith JE, Rowan NJ. Medicinal mushrooms and cancer therapy. *Spring* 2006; 49(2): 159-70.
13. Wasser SP, Weis AL. Medicinal properties of substances occurring in higher basidiomycetes mushrooms: current perspectives. *Int J Med Mushrooms* 1999; 1: 31-62.
14. Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial para Coleta de Sangue Venoso. 1ª edição. São Paulo. 2005. p.01-76.
15. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series 854. Geneva: WHO. 1995.

16. Halpern A, Mancini MC. Obesidade, hiperinsulinismo e câncer. In: Waitzberg DL. Dieta, nutrição e câncer. São Paulo: Atheneu; 2004. p.734-38.
17. Behall AM, Schofield DJ, Hallfrisch JG, Liljeberg-Elmståhl HGM. Consumption of both resistant starch and β -glucan improves postprandial plasma glucose and insulin in women. *Diabetes Care* 2006; 29: 976-81.
18. Rivadeneira DE, Evoy D, Fahey III TJ, Liemberman MD, Daly JM. Nutritional support of the cancer patient 1998; 48(2): 69-80.
19. Gray AM, Flatt PR. Insulin-releasing and insulin-like activity of *Agaricus campestris* (mushroom). *Journal Endocrinology* 1998; 157(2): 259-66.
20. Yuan Z, He P, Cui J, Takeuchi H. Hypoglycemic effect of water-soluble polysaccharide from *Auricularia auricula-judae* Quel. on genetically diabetic KK-Ay mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 1998; 62(10): 1898-1903.
21. Lindequist U, Niedermeyer THJ, Jülich W-D. The pharmacological potential of mushrooms. *eCAM* 2005; 2(3): 285-99.
22. Fortes RC, Taveira VC, Novaes MRCG. The immunomodulator role of β -D-glucans as co-adjutant for cancer therapy. *Rev Bras Nutr Clin* 2006; 21(2): 163-8.
23. Braaten JT, Wood PJ, Scott FW, Riedel KD, Poste LM, Collins MW. Oat gum lowers glucose and insulin after an oral glucose load. *Am J Clin Nutr* 1991; 53(6): 1425-30.
24. Bourdon I, Yokoyama W, Davis P, Hudson C, Backus R, Richter D, et al. Postprandial lipid, glucose, insulin, and cholecystokinin responses in men fed barley pasta enriched with β -glucan. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 55-63.
25. Cavallero A, Empillit S, Brighenti F, Stanca AM. High (1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 4)- β -glucan barley fractions in bread making and their effects on human glyceemic response. *Journal of Cereal Science* 2002; 36: 59-66.
26. Catalani LA, Kang EMS, Dias MCG, Maculevicius J. Fibras alimentares. *Rev Bras Nutr Clin* 2003; 18(4): 178-82.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

ALTERAÇÕES NOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E
IMUNOLÓGICOS DE PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL
SUBMETIDOS À SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM FUNGOS
AGARICUS SYLVATICUS

*ALTERATIONS IN HEMATOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL
PARAMETERS OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER SUBMITTED
TO DIETARY SUPPLEMENTATION WITH AGARICUS SYLVATICUS
FUNGUS*

Enviado para Revista Nutrition em 12/04/2007

RESUMO

Introdução: Alterações hematológicas e imunológicas são comuns em pacientes com câncer. Fungos medicinais podem alterar a resposta biológica do hospedeiro por estimulação dos sistemas hematopoiético e imune. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* nos parâmetros hematológicos e imunológicos de pacientes no pós-operatório de câncer colorretal. **Metodologia:** Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, realizado no Hospital de Base do Distrito Federal por seis meses. Amostra constituída por 56 pacientes, estádios I, II e III seguindo determinados critérios de inclusão e exclusão, separados em dois grupos: suplementado com *Agaricus sylvaticus* (30 mg/kg/dia) e placebo. Realizadas três avaliações de hemograma completo e ferro sérico ao longo do tratamento. Resultados analisados pelos programas Microsoft Excel 2003 e SPSS 14.0 com $p \leq 0,05$. **Resultados:** Observou-se, no grupo *Agaricus sylvaticus*, aumento significativo de hemoglobina ($p = 0,01$), hematócrito ($p = 0,00$), hemácias ($p = 0,01$), volume corpuscular médio ($p = 0,01$), hemoglobina corpuscular média ($p = 0,00$), concentração de hemoglobina corpuscular média ($p = 0,00$), neutrófilos ($p = 0,02$) e, aumento não-significativo de monócitos, eosinófilos e ferro sérico após seis meses de suplementação. As plaquetas reduziram significativamente ($p = 0,03$), mantendo-se dentro da faixa de normalidade. Estas alterações não foram observadas no grupo placebo. **Conclusão:** Os resultados sugerem que a suplementação dietética com *Agaricus sylvaticus* exerce benefícios nos parâmetros hematológicos e imunológicos de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória.

Palavras-chave: Alterações hematológicas, sistema imune, *Agaricus sylvaticus*.

ABSTRACT

Introduction: Hematological and immunological alterations are common in patients with cancer. Medicinal fungus may modify the host's biological response for stimulation of hematopoietic and immune systems. **Objective:** The objective of this study was to evaluate the effects of dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* fungus in hematological and immunological parameters of post-surgical patients with colorectal cancer. **Methodology:** Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial carried out at the Federal District Hospital – Brazil, for six months. Samples of 56 enrolled patients, stadiums phase I, II and III which followed specific criteria of inclusion and exclusion, divided in two groups: Group supplemented with *Agaricus sylvaticus* (30 mg/kg/day) and placebo group. Three complete hemogram and serum iron evaluations were carried out throughout the treatment. Results were analyzed with Microsoft Excel 2003 and SPSS 14.0 programs, with $p \leq 0,05$. **Results:** The group supplemented with *Agaricus sylvaticus* presented significant increase on the levels of hemoglobin ($p = 0,01$), hematocrit ($p = 0,00$), erythrocyte ($p = 0,01$), mean corpuscular volume ($p = 0,01$), mean corpuscular hemoglobin ($p = 0,00$), mean corpuscular hemoglobin concentration ($p = 0,00$), neutrophils ($p = 0,02$) and, not-significant increase of monocytes, eosinophilis and serum iron after six months of supplementation. The platelets significantly reduced ($p = 0,03$), remaining within normal levels. These alterations were not observed in the placebo group. **Conclusion:** The results suggest that the dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* exerts benefits in hematological and immunological parameters of the post-surgical patients with colorectal cancer.

Keywords: Hematological alterations, immune system, *Agaricus sylvaticus*.

5.2 ALTERAÇÕES NOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E IMUNOLÓGICOS DE PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL SUBMETIDOS À SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM FUNGOS *AGARICUS SYLVATICUS*

5.2.1 INTRODUÇÃO

O fungo *Agaricus sylvaticus* (*A. sylvaticus*) tem sido utilizado como suplemento dietético em pacientes com diversos tipos de câncer ^{1,2}. Apesar do seu mecanismo de ação não estar completamente elucidado ³, investigadores comprovam que o *A. sylvaticus* atua na inibição do crescimento tumoral e na estimulação dos sistemas hematológico e imunológico^{1,4}.

Diversas substâncias presentes no *A. sylvaticus* respondem pelos seus atributos farmacológicos e nutricionais, destacando-se a atuação dos polissacarídeos β -glucanas, ergosterol, lectina, terpenos, arginina, entre outros aminoácidos imunomoduladores ^{1,2}.

Estudos experimentais em animais com linhagens de células neoplásicas têm demonstrado que a administração de soluções contendo extrato de *A. sylvaticus* apresenta efeitos benéficos no sistema hematopoiético ^{1, 2}. Da mesma forma, estudos clínicos conduzidos em pacientes com câncer comprovam aumento significativo na contagem de células vermelhas após a suplementação dietética com determinados fungos medicinais ^{2, 5-8}.

Evidências científicas demonstram que os fungos medicinais também podem alterar a resposta biológica do hospedeiro por estimulação do sistema imune ^{2, 7, 9, 10}, prevenindo a multiplicação, metástase e a recorrência de células cancerosas ¹¹.

O objetivo do presente estudo foi avaliar as alterações nos parâmetros hematológicos e imunológicos de pacientes com câncer colorretal, em fase pós-operatória, atendidos no Ambulatório de Proctologia do Hospital de Base do Distrito Federal – Brasil, após suplementação dietética com fungos *A. sylvaticus*.

5.2.2 MATERIAIS E MÉTODOS

5.2.2.1 Informações gerais

O estudo constitui um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, com alocação aleatória dos pacientes. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, sob o protocolo nº 051/2004. O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido dos pacientes ou responsáveis legais, cuja participação foi voluntária, após tomarem conhecimento dos procedimentos do estudo. O trabalho foi desenvolvido no Ambulatório de Proctologia do Hospital de Base do Distrito Federal, Brasil, no período de novembro de 2004 a julho de 2006.

5.2.2.2 Amostra

A amostra foi constituída por 56 pacientes (24 homens e 32 mulheres) com câncer colorretal, estádios I ($n = 12$), II ($n = 16$) e III ($n = 28$), separados em dois grupos: placebo e suplementado com fungo *A. sylvaticus*.

Os pacientes foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão: portadores de câncer colorretal em fase pós-operatória, de três meses a dois anos de intervenção cirúrgica, idade superior a vinte anos; e de exclusão: gestantes, lactantes, acamados, deficientes físicos, pacientes em uso de terapia alternativa, portadores de outras doenças crônicas não-transmissíveis e em processo de metástase.

5.2.2.3 Extrato com *A. sylvaticus*

O fungo *A. sylvaticus*, cujo nome popular é Cogumelo do Sol, foi obtido de um produtor, credenciado pela Empresa Brasileira de Agropecuária - Embrapa, da região de

Tapiraí, interior do Estado de São Paulo. O extrato do fungo foi obtido por imersão do material desidratado em água quente por 30 minutos, liquidificado, peneirado e seco em dissecador. A análise da composição do *A. sylvaticus* foi realizada pelo *Japan Food Research Laboratories Center* e revelou a presença de carboidratos (18,51g/100g), lipídeos (0,04g/100g), ergosterol (624mg/100g), proteínas (4,99g/100g), aminoácidos (arginina-1,14%; lisina-1,23%; histidina-0,51%, fenilalanina-0,92%, tirosina-0,67%, leucina-1,43%, metionina-0,32%, valina-1,03%, alanina-1,28%, glicina-0,94%, prolina-0,95%, ácido glutâmico-3,93%, serina-0,96%, treonina-0,96%, ácido aspártico-1,81%, triptofano-0,32%, cisteína-0,25%) e micronutrientes em quantidades-traço.

O extrato seco foi transformado em comprimidos, seguindo procedimento farmacotécnico. A dosagem do fungo administrada aos pacientes do grupo suplementado foi equivalente a 30 mg/kg/dia, fracionada em duas tomadas diárias. Ao grupo de pacientes que recebeu o placebo, foram administrados os comprimidos nas mesmas quantidades, com os mesmos excipientes e valor calórico, porém sem o extrato do *A. sylvaticus*. Todos os pacientes ingeriram seis comprimidos por dia (três pela manhã e três à tarde, nos intervalos entre as refeições) durante um período de seis meses.

5.2.2.4 Evolução do estudo

O período de acompanhamento dos pacientes foi de seis meses, sendo que nos três primeiros meses, foram realizadas consultas quinzenais, e nos últimos três meses, as consultas passaram a ser a cada 30 dias.

Todos os pacientes permaneceram com dieta habitual, embora durante o tratamento tenham recebido orientações gerais padronizadas sobre uma alimentação saudável. Após seis meses de acompanhamento, na alta ambulatorial, foi prescrita dieta individualizada para todos

os pacientes e os mesmos foram encaminhados a outros profissionais da área de saúde, quando necessário.

Foram realizados três exames laboratoriais de hemograma completo e ferro sérico dos pacientes: imediatamente antes do início da suplementação, com três meses de tratamento e ao final do tratamento.

Todos os pacientes foram contactados pelos pesquisadores, semanalmente, via telefone, para esclarecimentos de dúvidas, verificação do uso adequado do cogumelo segundo as orientações e confirmação do agendamento, garantindo maior adesão ao tratamento e controle sobre a continuidade do estudo.

Foram considerados desistentes os pacientes que compareceram somente às primeiras consultas, que não vieram às consultas durante o período de seis meses e que fizeram menos de três exames. Aqueles que vieram a óbito antes do final do tratamento não foram incluídos na amostragem.

5.2.2.5 Avaliação laboratorial

A coleta sanguínea foi realizada seguindo o critério de 12h de jejum dos pacientes. O material coletado foi depositado em tubos heparinizados segundo recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia/Medicina Laboratorial para a Coleta de Sangue Venoso¹². Os exames foram realizados no Laboratório da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. As amostras coletadas foram centrifugadas e as análises realizadas em aparelho COULTER T-540 fabricado em 1988, segundo rotina do laboratório. A determinação da análise seguiu o princípio da citometria de fluxo, utilizando-se os seguintes reagentes: isoton (diluyente), litic (hemolisante de eritrócitos) e coulter cleans (detergente que faz a lavagem do aparelho). Os

resultados dos exames foram analisados de acordo com os valores de referência padronizados pelo Laboratório da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal.

5.2.2.6 Análise estatística

Os pacientes dos grupos placebo e *A. sylvaticus* foram separados por gênero para a comparação dos resultados séricos de hemoglobina, hematócrito, hemácias e ferro.

Os valores do hemograma e do ferro sérico apresentados foram comparados e analisados, utilizando os testes estatísticos *T-student* e *F*, realizados pelos programas Microsoft Excel 2003 e SPSS para *Windows* versão 14.0 (*Statistical Package of the Social Sciences*, SPSS Inc, Chicago, EUA) com valor de significância de $p \leq 0,05$.

5.2.3 RESULTADOS

Após seis meses de acompanhamento no Ambulatório de Proctologia do Hospital de Base do Distrito Federal, 56 pacientes com câncer colorretal concluíram o estudo, sendo 32 mulheres (57,1%) e 24 homens (42,9%), separados em grupos placebo e *A. sylvaticus*.

Os pacientes do grupo placebo ($n = 28$) tinham idade média de $59,14 \pm 12,95$ anos. Com relação ao gênero e ao estadiamento, 57,1% ($n = 16$) eram do sexo feminino, sendo três do estágio I, sete do II e seis do III, e 42,9% ($n = 12$) do sexo masculino, um do estágio I, três do II e oito do estágio III.

Os pacientes do grupo que recebeu *A. sylvaticus* ($n = 28$) tinham idade média de $56,34 \pm 15,53$ anos. Quanto ao gênero e ao estadiamento, 57,1% ($n = 16$) eram do sexo feminino, sendo seis do estágio I, dois do II e oito do III, e 42,9% ($n = 12$) do sexo masculino, dois do estágio I, quatro do II e seis do estágio III.

Em relação aos exames de hemograma, os resultados observados foram: o grupo placebo apresentou uma redução não-significativa dos níveis séricos de hemoglobina com três meses ($p = 0,06$) e no sexto mês de acompanhamento ($p = 0,33$), tabela 1. No grupo suplementado com *A. sylvaticus*, observou-se aumento significativo dos níveis de hemoglobina com três meses e após seis meses de suplementação ($p = 0,00$), tabela 2.

Quando os grupos foram separados por gênero, considerando-se os valores referenciais de 16 ± 2 g/dL para o sexo masculino e 14 ± 2 g/dL para o sexo feminino, observou-se que o grupo placebo masculino apresentou redução não-significativa das taxas de hemoglobina com três meses (de $14,18 \pm 1,31$ g/dL para $13,87 \pm 1,41$ g/dL, $p = 0,49$), e aumento não-significativo com seis meses (de $14,18 \pm 1,31$ g/dL para $14,40 \pm 1,06$ g/dL, $p = 0,37$), enquanto o grupo feminino apresentou uma redução não-significativa com três meses (de $13,58 \pm 1,35$ g/dL para $13,11 \pm 1,78$ g/dL, $p = 0,17$) e após seis meses (de $13,58 \pm 1,35$ g/dL para $13,24 \pm 1,66$ g/dL, $p = 0,32$) de acompanhamento, figura 1.

Em relação ao grupo masculino tratado com *A. sylvaticus*, observou-se aumento significativo das taxas de hemoglobina no terceiro mês, $p = 0,00$ (de $13,51 \pm 2,98$ g/dL para $15,17 \pm 0,85$ g/dL), e no sexto mês, $p = 0,00$ (de $13,51 \pm 2,98$ g/dL para $15,28 \pm 0,94$ g/dL) de suplementação. O grupo feminino também apresentou aumento significativo dos níveis de hemoglobina com três meses, $p = 0,01$ (de $12,68 \pm 2,19$ g/dL para $13,30 \pm 1,02$ g/dL), e seis meses, $p = 0,05$ (de $12,68 \pm 2,19$ g/dL para $13,66 \pm 1,29$ g/dL), figura 2.

O valor de hematócrito do grupo placebo teve uma diminuição não-significativa ($p = 0,13$) com três meses e, aumento não-significativo ($p = 0,33$) após seis meses, quando comparado com os resultados iniciais, tabela 1. O hematócrito do grupo suplementado com *A. sylvaticus* aumentou significativamente no terceiro ($p = 0,02$) e no sexto mês ($p = 0,00$) de suplementação, tabela 2.

Quando os pacientes do grupo placebo foram separados por gênero, considerando-se os valores referenciais de $47 \pm 5 \%$ para o sexo masculino e $42 \pm 5 \%$ para o sexo feminino, observou-se que o grupo masculino apresentou redução das taxas de hematócrito com três meses (de $43,09 \pm 3,27 \%$ para $42,31 \pm 4,17 \%$, $p = 0,53$), e aumento com seis meses de acompanhamento (de $43,09 \pm 3,27 \%$ para $43,99 \pm 3,48 \%$, $p = 0,37$), porém essas alterações não foram significantes. No grupo feminino, observou-se redução estatisticamente não-significativa com três meses (de $41,34 \pm 3,74 \%$ para $40,46 \pm 4,84 \%$, $p = 0,36$), e seis meses (de $41,34 \pm 3,74 \%$ para $41,16 \pm 4,27 \%$, $p = 0,86$), figura 1.

O grupo masculino suplementado com *A. sylvaticus* tinha hematócrito inicial de $41,64 \pm 7,58 \%$; com três meses, aumento significativo $45,99 \pm 2,02 \%$ ($p = 0,00$), e após seis meses, houve novamente um aumento significativo $46,47 \pm 2,24 \%$ ($p = 0,00$). Os pacientes do gênero feminino apresentaram aumento significativo das taxas de hematócrito após seis meses (de $38,78 \pm 6,32 \%$ para $42,4 \pm 3,71 \%$, $p = 0,05$), e aumento não-significativo com três meses de suplementação (de $38,78 \pm 6,32 \%$ para $39,95 \pm 3,88 \%$, $p = 0,07$), figura 2.

No grupo placebo, os valores das hemácias tiveram discreta diminuição após três meses ($p = 0,13$) e seis meses ($p = 0,45$) quando comparado com os resultados iniciais, tabela 1. O grupo que recebeu *A. sylvaticus* apresentou aumento estatisticamente não-significativo ($p = 0,24$) com três meses e aumento significativo ($p = 0,01$) com seis meses de suplementação, tabela 2.

Ao realizar a análise dos grupos separadamente de acordo com o gênero, considerando-se os valores referenciais de $5,4 \pm 0,7 \cdot 10^6 / \mu\text{mL}$ para o sexo masculino e $4,8 \pm 0,6 \cdot 10^6 / \mu\text{mL}$ para o sexo feminino, pôde-se constatar que no grupo placebo masculino houve diminuição das taxas de hemácias com três meses (de $4,90 \pm 0,48 \cdot 10^6 / \mu\text{mL}$ para $4,70 \pm 0,51 \cdot 10^6 / \mu\text{mL}$, $p = 0,35$) e ao final do acompanhamento (de $4,90 \pm 0,48 \cdot 10^6 / \mu\text{mL}$ para $4,81 \pm 0,41$

$10^6/ \text{m}\mu\text{L}$, $p = 0,59$), enquanto o grupo feminino apresentou redução com três meses (de $4,67 \pm 0,39 10^6/ \text{m}\mu\text{L}$ para $4,62 \pm 0,41 10^6/ \text{m}\mu\text{L}$, $p = 0,53$) e aumento com seis meses (de $4,67 \pm 0,39 10^6/ \text{m}\mu\text{L}$ para $4,72 \pm 0,37 10^6/ \text{m}\mu\text{L}$, $p = 0,61$), resultados não-significantes, figura 1.

O grupo masculino suplementado com *A. sylvaticus* apresentou taxa inicial de hemácias de $4,74 \pm 0,60 10^6/ \text{m}\mu\text{L}$; após três meses ($5,11 \pm 0,20 10^6/ \text{m}\mu\text{L}$) e seis meses ($5,15 \pm 0,28 10^6/ \text{m}\mu\text{L}$), houve aumento significativo com $p = 0,00$ e $p = 0,02$, respectivamente. No grupo feminino, houve diminuição não-significativa das taxas de hemácias após três meses (de $4,55 \pm 0,49 10^6/ \text{m}\mu\text{L}$ para $4,49 \pm 0,46 10^6/ \text{m}\mu\text{L}$, $p = 0,52$) e, aumento significativo após seis meses de suplementação (de $4,55 \pm 0,49 10^6/ \text{m}\mu\text{L}$ para $4,90 \pm 0,63 10^6/ \text{m}\mu\text{L}$; $p = 0,01$), figura 2.

Em relação aos valores hematimétricos, as taxas de Volume Corpuscular Médio (VCM), Hemoglobina Corpuscular Média (HCM) e Concentração Hemoglobínica Corpuscular Média (CHCM), apresentaram aumento estatisticamente significativo ($p \leq 0,01$) no grupo que recebeu *A. sylvaticus* durante todo o período de suplementação, permanecendo dentro da faixa de normalidade, tabela 2. No grupo placebo não foram encontradas alterações estatisticamente significantes, tabela 1.

Observou-se, no grupo placebo, redução significativa ($p = 0,04$) dos níveis séricos de ferro após seis meses, e redução não-significativa com três meses ($p = 0,17$), tabela 1. Esses achados não foram encontrados no grupo suplementado com *A. sylvaticus* que apresentou aumento das taxas séricas de ferro com três meses ($p = 0,08$) e seis meses ($p = 0,12$) de suplementação, apesar de não-significativo, tabela 2.

Considerando-se os valores referenciais de ferro sérico de 75-150 $\mu\text{g}/\text{dL}$ para o sexo masculino e 60-140 $\mu\text{g}/\text{dL}$ para o sexo feminino, observaram-se as seguintes alterações ao separar os grupos por gênero: o grupo placebo masculino tinha uma taxa inicial de $105,80 \pm$

48,01 $\mu\text{g/dL}$, com três meses, redução não-significativa ($p = 0,31$) para $93,39 \pm 37,44 \mu\text{g/dL}$, e após seis meses, redução significativa ($p = 0,05$) para $72,17 \pm 23,41 \mu\text{g/dL}$ quando comparado com os valores iniciais. O grupo placebo feminino apresentou redução não-significativa com três meses (de $77,71 \pm 32,74 \mu\text{g/dL}$ para $73,23 \pm 28,88 \mu\text{g/dL}$, $p = 0,55$) e seis meses (de $77,71 \pm 32,74 \mu\text{g/dL}$ para $73,46 \pm 24,91 \mu\text{g/dL}$, $p = 0,66$) de acompanhamento, figura 1.

O grupo masculino suplementado com *A. sylvaticus* apresentou aumento significativo das taxas séricas de ferro com três meses (de $69,52 \pm 27,98 \mu\text{g/dL}$ para $108,48 \pm 39,56 \mu\text{g/dL}$, $p = 0,03$) e seis meses (de $69,52 \pm 27,98 \mu\text{g/dL}$ para $101,29 \pm 31,37 \mu\text{g/dL}$, $p = 0,03$), enquanto o grupo feminino apresentou diminuição não-significativa com três meses (de $77,57 \pm 19,46 \mu\text{g/dL}$ para $75,67 \pm 17,91 \mu\text{g/dL}$, $p = 0,77$) e seis meses (de $77,57 \pm 19,46 \mu\text{g/dL}$ para $75,07 \pm 27,79 \mu\text{g/dL}$, $p = 0,77$) de suplementação, figura 2.

As plaquetas tiveram discreto aumento no grupo placebo com três meses e após seis meses de acompanhamento, tabela 1. O grupo suplementado com *A. sylvaticus* apresentou redução significativa ($p \leq 0,03$) durante todo o período de tratamento, mantendo-se dentro da faixa de normalidade, tabela 2.

Houve aumento não-significativo das taxas de linfócitos, contagem total de linfócitos (CTL), monócitos e eosinófilos e, diminuição não-significativa de leucócitos, neutrófilos e basófilos no grupo placebo após seis meses. Os leucócitos apresentaram aumento com três meses de acompanhamento, porém esta alteração não foi estatisticamente significativa, tabela 3.

O grupo *A. sylvaticus*, apresentou aumento significativo ($p \leq 0,01$) das taxas de neutrófilos e aumento não-significativo das taxas de monócitos e eosinófilos após três e seis meses. Os valores de leucócitos, linfócitos e CTL apresentaram redução discreta em seis

meses. Porém, observou-se aumento não-significativo das taxas de CTL e basófilos com três meses de suplementação, tabela 3.

5.2.4 DISCUSSÃO

Alterações hematológicas e imunológicas são comuns em pacientes com neoplasias malignas ^{1, 7}. Evidências científicas apontam que a suplementação dietética com fungos medicinais é capaz de melhorar significativamente a condição fisiológica e o prognóstico de pacientes com câncer ^{1, 8, 10} como resultado de seus efeitos nas células vermelhas e no sistema imunológico ¹.

Diversas substâncias imunomoduladoras podem ser encontradas nos fungos *Agaricales* como β -glucanas, proteoglicanas, lectinas, ergosterol, triterpenos, arginina, entre outras, capazes de modular o processo de carcinogênese ^{1, 2, 5, 6}.

Observou-se, no presente estudo, aumento estatisticamente significativo das taxas séricas de hemoglobina, hematócrito, hemácias, VCM, HCM e CHCM e, aumento não-significativo de ferro, no grupo tratado com *A. sylvaticus*, após seis meses de suplementação. Esses achados não foram observados nos pacientes pertencentes ao grupo placebo. Resultados semelhantes foram encontrados em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado conduzido por Fortes *et al* ¹³ que avaliaram os efeitos da suplementação com extratos de *A. sylvaticus* em pacientes no pós-operatório de câncer colorretal, em tratamento quimioterápico, onde o grupo suplementado apresentou aumento significativo de hematócrito e hemácias, e aumento não-significativo de hemoglobina, HCM, VCM, CHCM e ferro, sugerindo benefícios no sistema hematológico. Novaes *et al* ¹ em um estudo prospectivo, randomizado, cego e placebo-controlado, avaliaram os efeitos da administração de extratos de *A. sylvaticus* em ratos *Wistar* com tumor ascítico Walker 256 e observaram melhora

significativa das funções hematológicas e imunes, onde o provável mecanismo de ação consiste na inibição do crescimento tumoral e na estimulação dos sistemas hematopoiético e imunológico.

Ao separar os grupos de acordo com o gênero, observou-se, neste estudo, que o grupo *A. sylvaticus* apresentou aumento significativo de hemoglobina, hematócrito e hemácias, tanto no sexo masculino quanto no sexo feminino, após seis meses de suplementação. Essas alterações não foram observadas no grupo placebo. Em relação aos níveis de ferro sérico, constatou-se, no grupo placebo, redução estatisticamente significativa, em ambos os gêneros, enquanto no grupo *A. sylvaticus*, observou-se aumento significativo no sexo masculino e diminuição no sexo feminino, porém esta redução não foi significativa. Esses achados sugerem novamente a presença de compostos bioativos presentes nos fungos *A. sylvaticus* capazes de atuar beneficemente no sistema hematológico de pacientes com câncer colorretal.

Em pacientes com câncer, a trombocitose reativa é comumente observada, porém a sua fisiopatologia ainda não está esclarecida. Acredita-se que fatores humorais são responsáveis pelo aumento plaquetário nesses pacientes ¹⁴. Existem relatos de produção quantitativa e qualitativamente anormal de plaquetas oriundas de um clone de megacariócitos anormais ¹⁵.

Neste estudo, apesar da contagem plaquetária permanecer nos níveis de normalidade, em ambos os grupos, observou-se, no grupo placebo, aumento não-significativo durante todo o período de acompanhamento, enquanto no grupo *A. sylvaticus*, encontrou-se redução significativa de plaquetas durante o terceiro e o sexto mês de suplementação, sugerindo que o fungo *A. sylvaticus* é capaz de evitar a trombocitose comum em pacientes com neoplasias malignas.

O desenvolvimento persistente de um estado hipercatabólico no câncer, ocasionado pela desnutrição protéico-energética, compromete as defesas imunológicas dos pacientes, através de alterações nos componentes da imunidade específica e não-específica, devido, principalmente, à deficiência funcional de linfócitos, granulócitos e macrófagos ⁷.

Algumas citocinas como interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6) desempenham papel imprescindível na caquexia do câncer. Estudos *in vivo* mostram que ratos com deficiência de células T, células *Natural Killer* (NK), ou moléculas específicas como interferon-gama (INF- γ), interleucina-12 (IL-12), perforina e TNF- α apresentam maior incidência no desenvolvimento de tumores ⁷.

No presente estudo, observou-se, no grupo tratado com *A. sylvaticus*, aumento significativo de neutrófilos e, aumento não-significativo de monócitos e eosinófilos após seis meses de suplementação. A CTL e os basófilos apresentaram aumento não-significativo após três meses de tratamento. No grupo placebo, observou-se diminuição de neutrófilos e basófilos e, aumento de monócitos e CTL, porém nenhuma dessas alterações foi significativa estatisticamente.

Estudos clínicos demonstram que a combinação de contagens reduzidas de eosinófilos e basófilos num grupo heterogêneo de pacientes com câncer é um achado comum. Estas alterações podem ocorrer devido à ação direta da presença do tumor. Além desses fatores, a diminuição da contagem de linfócitos também está associada com um comportamento tumoral mais agressivo ¹⁴.

A leucopenia e, principalmente, a linfopenia e neutropenia são conseqüências da caquexia e das alterações metabólicas provocadas pelo tumor, o que aumenta o risco de infecções ¹.

Observou-se, no grupo *A. sylvaticus*, redução não-significativa de leucócitos e linfócitos após seis meses de suplementação, mantendo-se dentro da faixa de normalidade. No

grupo placebo, houve manutenção de leucócitos e aumento de linfócitos após seis meses de acompanhamento, porém todas essas alterações não foram significativas.

Vários fatores como dosagem, taxa, tempo e frequência de administração, além do mecanismo de ação interferem na habilidade dos compostos bioativos presentes nos fungos medicinais de melhorar ou suprimir a resposta imune do hospedeiro. Poucos estudos têm sido conduzidos em relação à farmacocinética dessas substâncias bioativas⁸. Estudos *in vivo* têm revelado que extratos de determinados fungos normalmente possuem efeito imunológico não-significativo em indivíduos com parâmetros dentro da faixa de normalidade, porém possuem a habilidade de restaurar a resposta imunológica depressiva ocasionada pelo tumor, atingindo os níveis normais¹⁶. Todos esses fatores podem explicar, em parte, os resultados encontrados na contagem de células brancas sanguíneas dos pacientes suplementados com *A. sylvaticus* neste estudo.

Fortes *et al*¹⁷ avaliaram a função imunológica de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória após a suplementação com *A. sylvaticus* durante um período de três meses e observaram aumento significativo na contagem de leucócitos, linfócitos, CTL e basófilos e, redução não-significativa de monócitos, eosinófilos e neutrófilos no grupo suplementado, atingindo os valores referenciais. No grupo placebo não foram observadas alterações. Os autores concluíram que a suplementação dietética com *A. sylvaticus* é capaz de aumentar significativamente a imunidade de pacientes com câncer colorretal.

Shimizu *et al.*¹⁸ realizaram um estudo com 20 pacientes com leucemia não-linfocítica aguda e em tratamento quimioterápico, separados em dois grupos: suplementado com *Agaricus blazei* ($n = 10$) e controle ($n = 10$). De 100% dos pacientes do grupo suplementado, 80% alcançaram completa remissão tumoral e 20% permaneceram sem remissão. A taxa de eritrócitos, granulócitos e grandes células nucleares retornaram aos níveis normais num período de uma semana ao final da quimioterapia. De 100% dos pacientes do

grupo controle, 50% alcançaram completa remissão, 20% remissão parcial e 30% não tiveram remissão. As células sanguíneas de 80% dos pacientes retornaram aos níveis normais com 14-21 dias após quimioterapia, entretanto 20% permaneceram com taxas celulares anormais.

Tem sido sugerido que a principal substância que responde pelos atributos farmacológicos e nutricionais dos fungos *Agaricales* é o polissacarídeo β -glucana. As β -glucanas podem atuar no organismo humano através do aumento das funções imunológicas, da estimulação e da ativação de células NK, linfócitos T, linfócitos B e células complementares, com conseqüente aumento do número de macrófagos e monócitos, além de promover a proliferação e/ou produção de anticorpos e de várias citocinas como as interleucinas 2 e 6, INF- γ e TNF- α ^{2, 3, 5, 6}.

As β -glucanas se ligam a receptores nas membranas de macrófagos, neutrófilos, células NK, células T, células dendríticas, fibroblastos e células do endotélio vascular. A estrutura molecular destas substâncias influencia sua afinidade pelos receptores. Esses receptores foram descritos como receptores fagocíticos para antígenos particulados da via alternativa do sistema complemento. Pesquisas realizadas com β -glucanas extraídas de fungos comprovaram que estas agem estimulando a ação de neutrófilos, eosinófilos, monócitos, macrófagos e células NK através dos seus receptores específicos⁷. Porém, o exato mecanismo de ação desses polissacarídeos ainda não está esclarecido. Estes componentes podem regular vários aspectos dos componentes humorais e/ou celulares do sistema imune⁸.

Outros compostos bioativos encontrados nos fungos *Agaricaceae* podem exercer efeitos antineoplásicos como ergosterol, ácido oléico e triterpenos que promovem a inibição da neovascularização induzida pelos tumores, e arginina que promove aumento da imunidade através da liberação do hormônio de crescimento, estimulação da produção de óxido nítrico, hidroxiprolina, citocina e poliaminas e, dessa forma, exercem crucial importância na caquexia do câncer^{1, 2, 3, 6}.

5.2.5 CONCLUSÃO

Os resultados sugerem que a suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* é capaz de promover efeitos benéficos nos parâmetros hematológicos e imunológicos de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória.

Tabela 1: Resultados da série vermelha do hemograma e do ferro sérico do grupo placebo (n = 28).

Série vermelha	Inicial	Três meses	P-valor*	Seis meses	P-valor**	Valor referencial
Hemoglobina (g/dL)	13,84±1,34	13,44±1,65	0,06	13,74±1,53	0,33	12-17,5 g/dl
Hematócrito (%)	42,09±3,59	41,25±4,58	0,13	42,37±4,14	0,33	35-45%
Hemácias (10 ⁶ /mµL)	4,77±0,43	4,65±0,45	0,13	4,76±0,39	0,45	4,50–6,20 10 ⁶ /mµL
VCM (fL)	88,80±4,19	88,47±5,57	0,33	89,18±6,03	0,32	87 ± 7 fL
HCM (pg)	29,26±1,89	28,81±2,34	0,06	29,01±2,59	0,23	29 ± 2 pg
CHCM (g/dL)	32,85±1,08	32,57±1,15	0,11	32,48±1,13	0,06	35 ± 2 g/dL
Plaquetas (10 ³ /mm ³)	225,54±64,38	230,07±76,59	0,34	226,71±64,65	0,47	150 – 450 10 ³ /mm ³
Ferro (µg/dL)	88,51±41,25	80,98±33,24	0,17	72,97±23,87	0,04	50-150 µg/dL

Testes aplicados T-student e F. Os valores representam a média ± desvio padrão.

* Comparação entre os valores iniciais e após três meses.

** Comparação entre os valores iniciais e após seis meses.

Tabela 02: Resultados da série vermelha do hemograma e do ferro sérico do grupo A. sylvaticus (n = 28).

Série vermelha	Inicial	Três meses	P-valor*	Seis meses	P-valor**	Valor referencial
Hemoglobina (g/dL)	13,03±2,54	14,10±1,32	0,00	14,36±1,40	0,00	12-17,5 g/dl
Hematócrito (%)	40,00±6,91	42,53±4,39	0,02	44,14±3,73	0,00	35-45%
Hemácias (10 ⁶ /mµL)	4,63±0,53	4,75±0,48	0,24	5,00±0,52	0,01	4,50–6,20 10 ⁶ /mµL
VCM (fL)	86,26±8,51	89,48±4,86	0,00	88,44±5,03	0,01	87 ± 7 fL
HCM (pg)	27,79±4,36	29,58±1,90	0,00	28,91±2,32	0,00	29 ± 2 pg
CHCM (g/dL)	32,01±2,53	33,00±1,38	0,00	32,53±1,15	0,00	35 ± 2 g/dL
Plaquetas (10 ³ /mm ³)	244,36±89,48	221,25±51,53	0,01	228,25±58,38	0,03	150 – 450 10 ³ /mm ³
Ferro (µg/dL)	74,03±23,41	90,09±33,20	0,08	86,61±31,70	0,12	50-150 µg/dL

Testes aplicados T-student e F. Os valores representam a média ± desvio padrão.

* Comparação entre os valores iniciais e após três meses.

** Comparação entre os valores iniciais e após seis meses.

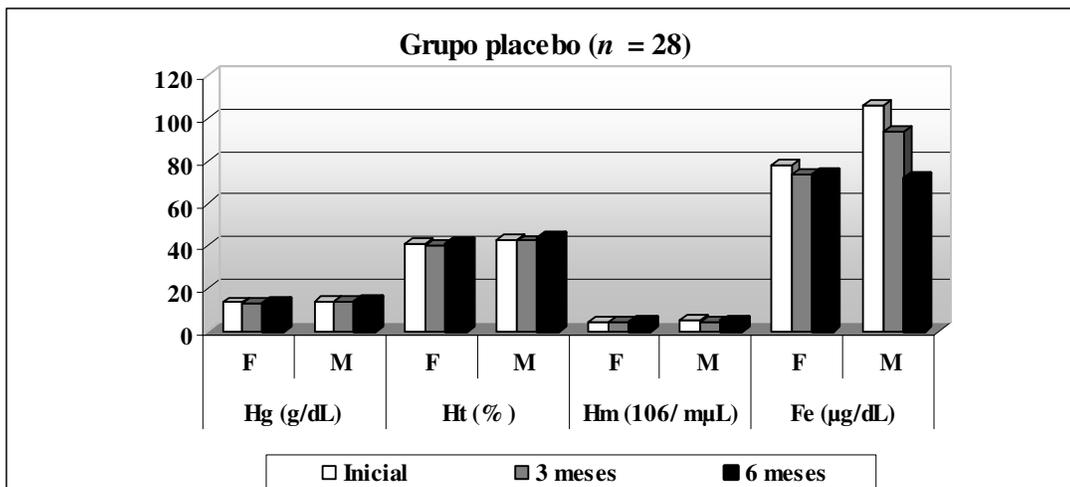


Figura 1: Relação entre gênero (feminino – F; masculino - M) e níveis séricos de hemoglobina - Hg (g/dL), hematócrito - Ht (%), hemácias – Hm ($10^6/\mu\text{L}$) e ferro – Fe ($\mu\text{g/dL}$) do grupo placebo.

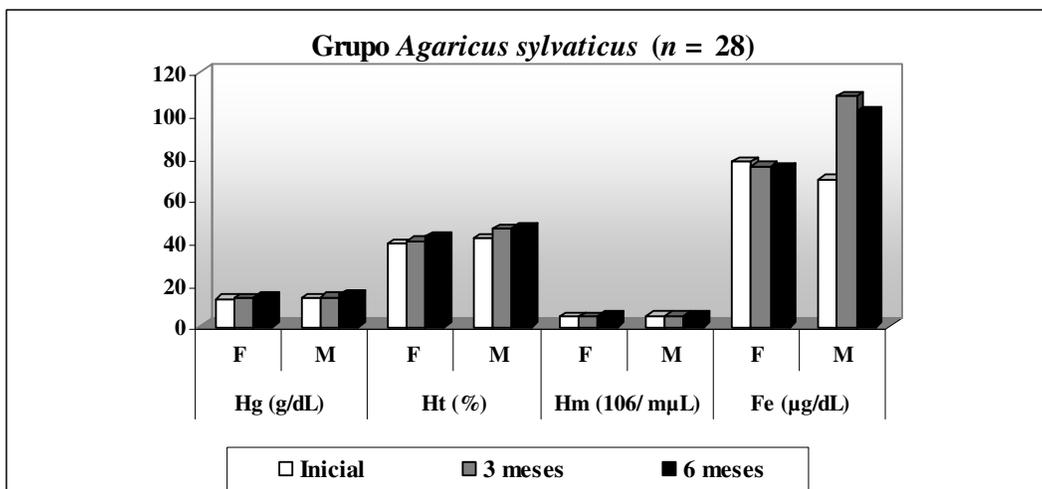


Figura 2: Relação entre gênero (feminino – F; masculino - M) e níveis séricos de hemoglobina - Hg (g/dL), hematócrito - Ht (%), hemácias – Hm ($10^6/\mu\text{L}$) e ferro – Fe ($\mu\text{g/dL}$) do grupo *A. sylvaticus*.

Tabela 03: Resultados da série branca dos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus*.

Série branca	Grupo Placebo (n = 28)					Grupo <i>Agaricus sylvaticus</i> (n = 28)					Valor referencial
	Inicial	3 meses	P-valor*	6 meses	P-valor**	Inicial	3 meses	P-valor*	6 meses	P-valor**	
Leucócitos (/mm ³)	5,41±1,66	5,78±2,05	0,17	5,42±1,46	0,48	7,55±7,43	6,46±1,76	0,41	6,04±1,67	0,29	7,8 ± 3 10 ³
Linfócitos (%)	28,8±9,78	28,07±8,38	0,31	31,24±11,39	0,08	29,72±10,81	29,28±8,61	0,79	29,06±10,04	0,71	20 - 35 %
CTL (/mm ³)	1550,18± 719,51	1580,80± 639,23	0,36	1656,11± 670,75	0,07	1733,90± 613,29	1806,62± 420,16	0,49	1647,06± 379,85	0,36	1200-2000 /mm ³
Neutrófilos (%)	57,91±9,34	57,33±12,05	0,36	56,61±13,57	0,26	55,99±11,89	60,62±9,66	0,01	62,99±10,27	0,00	40 – 60 %
Monócitos (%)	8,24±2,40	7,67±2,14	0,11	9,80±13,65	0,27	7,05±3,32	7,69±2,41	0,26	7,80±2,36	0,08	4 – 8 %
Eosinófilos (%)	4,26±3,57	3,97±3,26	0,28	4,28±3,84	0,49	2,17±1,35	2,33±1,38	0,52	2,34±1,49	0,53	2 – 4 %
Basófilos (%)	0,21 ± 0,19	0,24 ± 0,30	0,26	0,17 ± 0,20	0,17	0,18±0,18	0,25±0,24	0,22	0,18±0,15	0,21	0 – 1 %

Testes aplicados T-student e F. Os valores representam a média ± desvio padrão.

* Comparação entre os valores iniciais e após três meses.

** Comparação entre os valores iniciais e após seis meses.

REFERÊNCIAS

1. Novaes MRG, Garcez LCG, Melo A, Recova V. Effects of administration of *Agaricus sylvaticus* fungi on hematological and immunological systems of rats with walker-256 carcinoma. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2004; 18(1 Suppl): 125S-9S.
2. Fortes RC, Novaes MRCG. Efeitos da suplementação dietética com cogumelos *Agaricales* e outros fungos medicinais na terapia contra o câncer. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2006; 52(4): 363-71.
3. Novaes MRCG, Novaes LCG. Fármaco-nutrientes em cogumelos comestíveis *Agaricales* e outros basidiomicetos. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica* 2005; 20(3): 181-7.
4. Monro JA. Treatment of cancer with mushroom products. *Archives of Environmental Health* 2003; 58(8): 533-7.
5. Novaes MRCG, Fortes RC, Garcez LC. Cogumelos comestíveis da família *Agaricaceae*: aspectos nutricionais e atividade farmacológica no câncer. *Rev Soc Bras Farm Hosp* 2004; 2(5): 15-20.
6. Novaes MRCG, Fortes RC. Efeitos antitumorais de cogumelos comestíveis da família *agaricaceae*. *Revista Nutrição Brasil* 2005; 4(4): 207-17.
7. Fortes RC, Taveira VC, Novaes MRCG. The immunomodulator role of β -D-glucans as co-adjutant for cancer therapy. *Rev Bras Nutr Clin* 2006; 21(2): 163-8.
8. Sullivan R, Smith JE, Rowan NJ. Medicinal mushrooms and cancer therapy. *Spring* 2006; 49(2): 159-70.
9. Wasser SP. Medicinal Mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Appl. Microbiol. Biotechnol* 2002; 60(3): 258-74.
10. Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Mushrooms, tumors, and immunity: an update. *Exp Biol Med* 2004; 229(5): 393-406.
11. Toews VD. Power your immunity with mushrooms. *Better Nutrition* 1999; 61(4): 58-60.
12. Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial para Coleta de Sangue Venoso. 1ª edição. São Paulo. 2005. p.01-76.
13. Fortes RC, Novaes MRCG, editors. Hematological profile of patients of colorectal cancer submitted to dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* mushroom after six-month treatment. Proceedings of the I World Congress of Public Health Nutrition/ VII National Congress of the Spanish Society of Community Nutrition. *Public Health Nutrition*; 2006 September 28-30; Barcelona, Spain: NS 2006.

14. Ouden M, Ubachs JMH, Stoot JEGM, Wersch JWJ. Whole blood cell counts and leucocyte differentials in patients with benign or malignant ovarian tumors. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1997; 72(1): 73-7.
15. Leite AB, Silva HF, Nogueira OL. Trombocitemia essencial. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2001; 23(1): 49-51.
16. Chu KKW, Ho SSS, Chow AHL. *Coriolus versicolor*: a medicinal mushroom with promising immunotherapeutic values. *Journal of Clinical Pharmacology* 2002; 42: 976-84.
17. Fortes RC, Novaes MRCG, editors. The impact of dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* on immune function of post-surgical patients with colorectal cancer: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Proceedings of the I World Congress of Public Health Nutrition/ VII National Congress of the Spanish Society of Community Nutrition. Public Health Nutrition*; 2006 September 28-30; Barcelona, Spain: NS 2006.
18. Shimizu S, Kitada H, Yokota H, Yamakawa J, Murayama T, Izumi H, *et al.* Activation of the alternative complement pathway by *Agaricus blazei* Murril. *Phytomedicine* 2002; 9(6): 536-45.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

**ALTERAÇÕES GASTROINTESTINAIS EM PACIENTES NO PÓS-
OPERATÓRIO DE CÂNCER COLORRETAL EM ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO E PLACEBO-CONTROLADO COM FUNGO
*AGARICUS SYLVATICUS***

*GASTROINTESTINAL ALTERATIONS IN POST-SURGERY PATIENTS WITH
COLORECTAL CANCER ON RANDOMIZED AND PLACEBO-CONTROLLED
CLINICAL TRIAL SUPPLEMENTED WITH AGARICUS SYLVATICUS
FUNGUS*

Enviado para a Revista de Nutrição da PUCCAMP em 10/05/2007

RESUMO

Introdução: Fungos medicinais podem normalizar a função intestinal, aumentar o apetite e reduzir os efeitos adversos do tratamento convencional do câncer. **Objetivo:** Avaliar as alterações gastrointestinais de pacientes com câncer colorretal, em fase pós-operatória, após suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus*. **Metodologia:** Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, realizado no Hospital de Base do Distrito Federal. Amostra constituída por 56 pacientes (24 homens e 32 mulheres), estádios I, II e III, seguindo determinados critérios de inclusão e exclusão, separados em grupos placebo e *Agaricus sylvaticus* (30 mg/kg/dia) e acompanhados por um período de seis meses. Para avaliar as alterações gastrointestinais foram utilizados um formulário-padrão e uma anamnese dirigida-padrão. O método de análise dos resultados foi qualitativo e descritivo, utilizando os programas Microsoft Excel 2003 e Epi Info 2004 para Windows, versão 3.3.2. **Resultados:** Após seis meses de tratamento, observou-se, no grupo *Agaricus sylvaticus*, aumento do apetite e redução da constipação, diarreia, diarreia alternada com constipação, flatulência, retenção de flatos, pirose, plenitude pós-prandial, náuseas, distensão e dor abdominais, fatos não observados no grupo placebo. **Conclusão:** Os resultados sugerem que a suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* é capaz de melhorar as alterações gastrointestinais de pacientes no pós-operatório de câncer colorretal, promovendo melhoria na qualidade de vida desses pacientes.

Palavras-chave: Fungos *Agaricus sylvaticus*, alterações gastrointestinais, câncer colorretal.

ABSTRACT

Introduction: Medicinal fungus may normalize intestinal function, increase appetite and reduce adverse effects caused by conventional cancer treatment. **Objective:** To evaluate the gastrointestinal alterations of patients with colorectal cancer in post-operative phase after dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* fungus. **Methodology:** Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial carried out at the Federal District Hospital – Brazil, for six months. Samples of 56 enrolled patients (24 men and 32 women), stadiums phase I, II and III following specific criteria of inclusion and exclusion, divided into placebo and *Agaricus sylvaticus* (30 mg/kg/day) supplemented groups: To evaluate the gastrointestinal alterations a form-standard and direct anamneses-standard method of analysis was used. The method of analysis for results was qualitative and descriptive, using the Microsoft Excel 2003 and Epi Info 2004 for Windows, version 3.3.2 programs. **Results:** After six months of treatment it was observed that the *Agaricus sylvaticus* group had increased appetite and reduced constipation, diarrhea, alternate diarrhea/constipation, flatulence, flatus retention, pyrosis, postprandial fullness, nausea, abdominal distention and abdominal pain, fact not observed in the placebo group. **Conclusion:** The results suggest that the dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* fungus can significantly improve the gastrointestinal alterations of colorectal cancer patients in post-surgery phase promoting the quality of life of these patients.

Keywords: *Agaricus sylvaticus* fungus, gastrointestinal alterations, colorectal cancer.

5.3 ALTERAÇÕES GASTROINTESTINAIS EM PACIENTES NO PÓS-OPERATÓRIO DE CÂNCER COLORRETAL EM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E PLACEBO-CONTROLADO COM FUNGO *AGARICUS SYLVATICUS*

5.3.1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal, no Brasil, representa a quinta neoplasia mais diagnosticada e a quarta causa de óbitos ¹. No mundo, os tumores malignos colorretais, a cada ano, somam, aproximadamente, 945 mil casos novos, sendo considerados a quarta causa mais comum de câncer e a segunda em países desenvolvidos ².

Em pacientes com câncer do trato gastrointestinal submetidos a tratamentos cirúrgicos, diversas alterações fisiopatológicas comprometedoras dos processos de ingestão, digestão, absorção e aproveitamento dos nutrientes ingeridos podem estar presentes, tendo como principal consequência o comprometimento do estado nutricional ³.

As intervenções cirúrgicas e a própria neoplasia maligna prejudicam praticamente todo o processo metabólico dos pacientes devido, principalmente, à sintomatologia como anorexia, náuseas, vômitos, disfagia, odinofagia, diarreia, entre outros, os quais condicionam aproveitamento inadequado dos nutrientes com consequente desnutrição ³.

A desnutrição no câncer, conhecida como caquexia, possui manifestações clínicas variadas como anorexia, perda de peso, depleção de tecido adiposo e muscular, atrofia de órgãos viscerais, anemia, entre outras. O sistema gastrointestinal é um dos mais afetados, pois além de sua função nos processos digestivos e absorptivos dos nutrientes, é considerado importante órgão imunológico ao atuar como barreira à entrada de microrganismos ⁴.

Pesquisas científicas têm demonstrado que fungos medicinais podem reduzir os efeitos adversos quimioterápicos, normalizar a função intestinal, melhorar a qualidade de vida^{4, 5, 6, 7}, atuar benéficamente no metabolismo lipídico^{4, 8} e estimular os sistemas imunológico e hematológico de pacientes com câncer^{4, 6, 9, 10, 11}.

O objetivo deste estudo foi avaliar as alterações gastrointestinais em pacientes com câncer colorretal, em fase pós-operatória, após suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus*, durante seis meses de segmento clínico.

5.3.2 MATERIAIS E MÉTODOS

5.3.2.1 Metodologia do estudo

O estudo constitui um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, com alocação aleatória dos pacientes. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, sob o protocolo nº 051/2004. O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido dos pacientes, cuja participação foi voluntária, após tomarem conhecimento dos procedimentos do estudo. O trabalho foi desenvolvido no Ambulatório de Proctologia do Hospital de Base do Distrito Federal, Brasil, no período de novembro de 2004 a julho de 2006.

5.3.2.2 Amostra

A amostra foi constituída por 56 pacientes (24 homens e 32 mulheres) com câncer colorretal, estádios I ($n = 12$), II ($n = 16$) e III ($n = 28$), separados em dois grupos: placebo e suplementado com fungo *Agaricus sylvaticus*.

Os pacientes foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão: portadores de câncer colorretal em fase pós-operatória, de três meses a dois anos de

intervenção cirúrgica, idade superior a vinte anos; e de exclusão: gestantes, lactantes, acamados, deficientes físicos, pacientes em uso de terapia alternativa, portadores de outras doenças crônicas não-transmissíveis e em processo de metástase.

5.3.2.3 Extrato com fungos *Agaricus sylvaticus*

O fungo *Agaricus sylvaticus*, cujo nome popular é Cogumelo do Sol, foi obtido de um produtor, credenciado pela Empresa Brasileira de Agropecuária - Embrapa, da região de Tapiraí, interior do Estado de São Paulo. O extrato do fungo foi obtido por imersão do material desidratado em água quente por 30 minutos, liquidificado, peneirado e seco em dissecador. A análise da composição do *Agaricus sylvaticus* foi realizada pelo *Japan Food Research Laboratories Center* e revelou a presença de carboidratos (18,51g/100g), lipídeos (0,04g/100g), ergosterol (624mg/100g), proteínas (4,99g/100g), aminoácidos (arginina-1,14%; lisina-1,23%; histidina-0,51%, fenilalanina-0,92%, tirosina-0,67%, leucina-1,43%, metionina-0,32%, valina-1,03%, alanina-1,28%, glicina-0,94%, prolina-0,95%, ácido glutâmico-3,93%, serina-0,96%, treonina-0,96%, ácido aspártico-1,81%, triptofano-0,32%, cisteína-0,25%) e micronutrientes em quantidades-traço.

O extrato seco foi transformado em comprimidos, seguindo procedimento farmacotécnico. A dosagem do fungo administrada aos pacientes do grupo suplementado foi equivalente a 30 mg/kg/dia, fracionada em duas tomadas diárias. Ao grupo de pacientes que recebeu o placebo, foram administrados os comprimidos nas mesmas quantidades, com os mesmos excipientes e valor calórico, porém sem o extrato do *Agaricus sylvaticus*. Todos os pacientes ingeriram seis comprimidos por dia (três pela manhã e três à tarde, nos intervalos entre as refeições) durante um período de seis meses.

5.3.2.4 Evolução clínica

O período de acompanhamento dos pacientes foi de seis meses, sendo que nos três primeiros meses, foram realizadas consultas quinzenais para a avaliação clínica e, nos últimos três meses, as consultas passaram a ser a cada 30 dias.

Os pacientes permaneceram com dieta habitual, embora durante o tratamento tenham recebido orientações gerais sobre como manter uma alimentação saudável. Após seis meses de acompanhamento, na alta ambulatorial, foi indicada dieta individualizada para todos os pacientes e os mesmos foram encaminhados a outros profissionais da área de saúde, sempre que necessário.

Todos os pacientes foram contactados pelos pesquisadores, semanalmente, via telefone, para esclarecimentos de dúvidas, verificação do uso adequado do cogumelo segundo as orientações e confirmação do agendamento, garantindo maior adesão ao tratamento e controle sobre a continuidade do estudo.

Foram considerados desistentes os pacientes que compareceram somente às primeiras consultas e os que não vieram às consultas durante o período de seis meses. Aqueles que faleceram antes do final do tratamento não foram incluídos na amostragem.

5.3.2.5 Avaliação das alterações gastrointestinais

Utilizou-se um formulário-padrão e uma anamnese dirigida-padrão para avaliar as alterações gastrointestinais. O formulário foi aplicado no primeiro dia da consulta e, nas consultas posteriores, aplicou-se a anamnese dirigida. Toda a coleta de dados foi realizada por pesquisadores previamente treinados.

As alterações gastrointestinais avaliadas foram: constipação, diarreia, diarreia alternada com constipação, flatulência, retenção de flatos, distensão abdominal, pirose, plenitude pós-prandial, náuseas, disfagia, odinofagia, eructação, regurgitação, vômitos e dor abdominal. Alterações no apetite (aumentado, reduzido ou inalterado) também foram investigadas.

A evolução das alterações gastrointestinais e do apetite foi realizada durante todas as consultas, fazendo-se, para fins estatísticos, a média dessas alterações em três momentos distintos: antes do início da suplementação, com três meses de tratamento e ao final do tratamento.

5.3.2.5 Outros dados coletados

Para melhor caracterização da população estudada, alguns dados relacionados ao estilo de vida também foram investigados, tais como: tabagismo (fumantes, ex-fumantes e não-fumantes), etilismo (etilistas e não-etilistas) e sedentarismo (sedentário e praticante de algum tipo de atividade física, pelo menos uma vez por semana por, no mínimo, 30 minutos).

5.3.2.6 Análise estatística

Os pacientes foram separados em grupos placebo e *Agaricus sylvaticus* para a comparação dos resultados. Todos os dados coletados foram analisados de forma qualitativa e descritiva, utilizando os programas Microsoft Excel 2003 e Epi Info 2004 para Windows, versão 3.3.2.

5.3.3 RESULTADOS

Após seis meses de acompanhamento no Ambulatório de Proctologia do Hospital de Base do Distrito Federal, 56 pacientes com câncer colorretal concluíram o estudo, sendo 32 mulheres (57,1%) e 24 homens (42,9%) separados em grupos placebo e *Agaricus sylvaticus* (tabela 1).

Os pacientes do grupo placebo ($n = 28$) tinham idade média de $59,14 \pm 12,95$ anos. Com relação ao gênero, 57,1% ($n = 16$) eram do sexo feminino, e 42,9% ($n = 12$) do sexo masculino. Os pacientes do grupo que recebeu *Agaricus sylvaticus* ($n = 28$) tinham idade média de $56,34 \pm 15,53$ anos. Quanto o gênero, 57,1% ($n = 16$) eram do sexo feminino, e 42,9% ($n = 12$) do sexo masculino.

Em relação à faixa etária, 46,43% ($n = 13$) dos pacientes do grupo placebo possuíam idade superior a 45 e inferior a 60 anos, 42,86% ($n = 12$) tinham idade entre 60 e 80 anos e, apenas 10,71% ($n = 03$) estavam na faixa etária entre 30 e 45 anos (tabela 1). No grupo suplementado, 46,43% ($n = 13$) dos pacientes possuíam idade superior a 60 e inferior a 80 anos; 35,71% ($n = 10$), entre 45 e 60 anos; 10,71% ($n = 03$), inferior a 30 anos e, somente, 7,14% ($n = 02$) tinham idade entre 30 e 45 anos (tabela 1).

Quanto ao estadiamento, 50,00% ($n = 14$) dos indivíduos de cada grupo pertenciam ao estágio III. No estágio II, havia 35,71% ($n = 10$) de pacientes do grupo placebo e 21,43% ($n = 06$) do grupo *Agaricus sylvaticus*. No estágio I, 14,29% ($n = 04$) pertenciam ao grupo placebo e, 28,57% ($n = 08$) ao grupo suplementado (tabela 1).

Observou-se, em ambos os grupos, que 7,14% ($n = 02$) dos pacientes eram tabagistas. No grupo placebo, 17,86% ($n = 05$) eram ex-tabagistas e 75,00% ($n = 21$) nunca fumaram. No grupo suplementado, 28,57% ($n = 08$) eram ex-tabagistas e 64,29% ($n = 18$) referiram nunca terem fumado (tabela 1).

Em relação ao etilismo, 17,86% ($n = 05$) dos pacientes suplementados com *Agaricus sylvaticus* referiram ingestão de bebidas alcoólicas, enquanto no grupo placebo esse número alcançou 10,71% ($n = 03$) (tabela 1).

Com relação à prática de atividade física, apenas 7,14% ($n = 02$) dos pacientes de cada grupo a praticavam (tabela 1). Após seis meses de tratamento, observou-se aumento dos pacientes que aderiram à prática de atividade física para 21,43% ($n = 06$) e 35,71% ($n = 10$) nos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus*, respectivamente.

Tabela 1: Características da população estudada, $n = 56$.

Características	Grupos			
	Placebo ($n = 28$)		<i>Agaricus sylvaticus</i> ($n = 28$)	
	<i>n</i>	Fp	<i>n</i>	Fp
Sexo				
Feminino	16	57,10%	16	57,10%
Masculino	12	42,90%	12	42,90%
Faixa etária				
< 30 anos	00	0,00%	03	10,71%
≥ 30 e < 45 anos	03	10,71%	02	7,14%
≥ 45 e < 60 anos	13	46,43%	10	35,71%
≥ 60 e < 80 anos	12	42,86%	13	46,43%
Estadiamento				
Estádio I	04	14,29%	08	28,57%
Estádio II	10	35,71%	06	21,43%
Estádio III	14	50,00%	14	50,00%
Tabagismo				
Nunca fumou	21	75,00%	18	64,29%
Ex-tabagista	05	17,86%	08	28,57%
Tabagista	02	7,14%	02	7,14%
Ingestão de bebida alcoólica				
Não-etilista	25	89,29%	23	82,14%
Etilista	03	10,71%	05	17,86%
Prática de atividade física				
Sim	02	7,14%	02	7,14%
Não	26	92,86%	26	92,86%

Um aumento do apetite foi relatado por 17,86% ($n = 05$) dos pacientes do grupo placebo e 10,71% ($n = 03$) dos pacientes do grupo suplementado no início do tratamento. Com três meses de acompanhamento, tal aumento foi referido por um número maior de indivíduos: 32,14% ($n = 09$) do grupo placebo e, 28,57% ($n = 08$) do grupo *Agaricus*

sylvaticus (tabela 2). Após seis meses, apenas 7,14% ($n = 02$) dos pacientes que pertenciam ao grupo placebo referiram permanência do aumento de apetite, enquanto tal evento foi relatado por um maior número (32,14%, $n = 09$) de pacientes do grupo suplementado (tabela 2).

Tabela 2: Alterações no apetite e nas funções gastrointestinais apresentadas pelos grupos estudados.

Sintomas	Placebo ($n = 28$)						<i>Agaricus sylvaticus</i> ($n = 28$)					
	Inicial		Três meses		Seis meses		Inicial		Três meses		Seis meses	
	<i>n</i>	Fp	<i>n</i>	Fp	<i>n</i>	Fp	<i>n</i>	Fp	<i>n</i>	Fp	<i>n</i>	Fp
Apetite												
Aumentado	05	17,86%	09	32,14%	02	7,14%	03	10,71%	08	28,57%	09	32,14%
Diminuído	03	10,71%	06	21,43%	10	35,71%	02	7,14%	05	17,86%	04	14,29%
Sem alterações	20	71,43%	13	46,43%	16	57,14%	23	82,14%	15	53,57%	15	53,57%
Constipação												
Não	20	71,43%	18	64,29%	21	75,00%	17	60,71%	23	82,14%	24	85,71%
Sim	08	28,57%	10	35,71%	07	25,00%	11	39,29%	05	17,86%	04	14,29%
Diarréia												
Não	22	78,57%	21	75,00%	23	82,14%	19	67,86%	26	92,86%	27	96,43%
Sim	06	21,43%	07	25,00%	05	17,86%	09	32,14%	02	7,14%	01	3,57%
Diarréia alternada com constipação												
Não	26	92,86%	25	89,29%	25	89,29%	27	96,43%	27	96,43%	28	100,00%
Sim	02	7,14%	03	10,71%	03	10,71%	01	3,57%	01	3,57%	00	0,00%
Flatulência												
Aumentada	11	39,29%	07	25,00%	13	46,43%	11	39,29%	04	14,29%	06	21,43%
Diminuída	00	0,00%	03	10,71%	01	3,57%	00	0,00%	07	25,00%	05	17,86%
Sem alterações	17	60,71%	18	64,29%	14	50,00%	17	60,71%	17	60,71%	17	60,71%
Retenção de flatos												
Aumentada	04	14,29%	03	10,71%	02	7,14%	03	10,71%	01	3,57%	01	3,57%
Diminuída	00	0,00%	01	3,57%	02	7,14%	00	0,00%	01	3,57%	03	10,71%
Sem alterações	24	85,71%	24	85,71%	24	85,71%	25	89,29%	26	92,86%	24	85,71%

Redução do apetite foi citada por um número crescente de pacientes do grupo placebo: 10,71% ($n = 03$), 21,43% ($n = 06$) e, 35,71% ($n = 10$) no início, com três meses e após seis meses de tratamento, respectivamente (tabela 2). Tal redução foi aparentemente mais branda no grupo *Agaricus sylvaticus*, já que, no início, 7,14% ($n = 02$) queixaram-se de diminuição do apetite, com três meses 17,86% ($n = 05$) e após seis meses 14,29% ($n = 04$) (tabela 2). Após seis meses, 57,14% ($n = 16$) dos pacientes do grupo placebo negaram

qualquer alteração no apetite, enquanto o mesmo foi relatado por 53,57% ($n = 15$) dos indivíduos pertencentes ao grupo *Agaricus sylvaticus* (tabela 2).

No início do tratamento, 28,57% ($n = 08$) dos pacientes do grupo placebo e 39,29% ($n = 11$) do grupo *Agaricus sylvaticus* queixaram-se de constipação. Aos três meses, 35,71% ($n = 10$) dos pacientes que pertenciam ao grupo placebo e 17,86% ($n = 05$) ao grupo suplementado mantiveram essa queixa. Ao final do tratamento, 25,00% ($n = 07$) do grupo placebo permaneceram constipados, enquanto no grupo *Agaricus sylvaticus*, apenas 14,29% ($n = 04$), evidenciando aparente melhora no segundo (tabela 2).

Diarréia foi relatada por 21,43% ($n = 06$) dos pacientes do grupo placebo e 32,14% ($n = 09$) dos pacientes do grupo *Agaricus sylvaticus* no início do acompanhamento. Aos três meses e após seis meses, houve aumento para 25,00% ($n = 07$) e redução para 17,86% ($n = 05$), respectivamente, no grupo placebo e, redução para 7,14% ($n = 02$) e, 3,57% ($n = 01$), respectivamente, no grupo suplementado (tabela 2).

No começo do tratamento, 7,14% ($n = 02$) dos indivíduos do grupo placebo apresentaram diarréia alternada com constipação, ocorrendo um aumento desse evento para 10,71% ($n = 03$) após seis meses. No grupo *Agaricus sylvaticus*, havia 3,57% ($n = 01$) dos pacientes com os mesmos sintomas, fato que deixou de existir nesse grupo após seis meses de suplementação (tabela 2).

Em relação à queixa de flatulência, os seguintes resultados foram observados após seis meses de acompanhamento: 50,00% ($n = 14$) dos indivíduos do grupo placebo negaram alterações na flatulência, assim como 60,71% ($n = 17$) do grupo suplementado. Os outros 50,00% ($n = 14$) pertencentes ao grupo placebo referiram aumento da flatulência após seis meses, de 39,29% ($n = 11$) para 46,43% ($n = 13$), enquanto no grupo *Agaricus sylvaticus* houve redução da mesma, de 39,29% ($n = 11$) para 21,43% ($n = 06$) (tabela 2).

Entre os pacientes do grupo placebo, 85,71% ($n = 24$) negaram alterações quanto à retenção de flatos durante todo o período de acompanhamento. Do restante, metade referiu aumento e a outra metade redução dessa retenção após seis meses. No grupo *Agaricus sylvaticus*, foi observada redução dessa queixa de 10,71% ($n = 03$) no início do tratamento para 3,57% ($n = 01$) ao final (tabela 2).

Distensão abdominal foi referida por 25,00% ($n = 07$) dos pacientes pertencentes ao grupo placebo e 21,43% ($n = 06$) dos que compunham o grupo suplementado. Aos três meses de acompanhamento, esse número reduziu para 21,43% ($n = 06$) no grupo placebo e, para 7,14% ($n = 02$) no grupo *Agaricus sylvaticus*. Ao final do tratamento, o grupo placebo apresentava o mesmo número de pacientes com essa queixa aos três meses, enquanto o grupo *Agaricus sylvaticus* apresentava apenas 3,57% ($n = 01$) (figura 1).

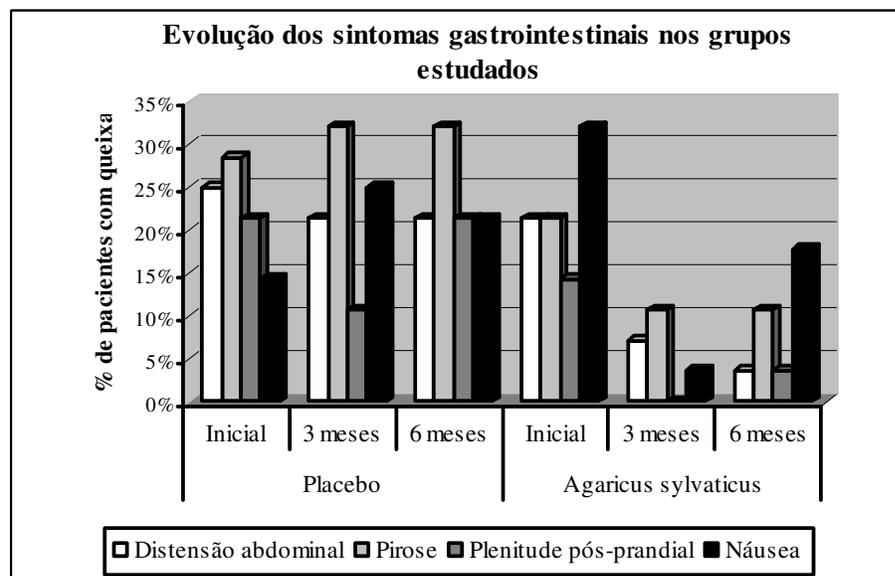


Figura 1: Principais sintomas gastrointestinais encontrados nos grupos placebo ($n = 28$) e *Agaricus sylvaticus* ($n = 28$) durante todo o período de acompanhamento.

Quanto aos sintomas de pirose, plenitude pós-prandial e náuseas, não foram averiguadas redução das mesmas, no grupo placebo, após seis meses de acompanhamento. No grupo *Agaricus sylvaticus*, observou-se melhora aparente em todos os aspectos ao final da suplementação (figura 1).

Durante todo o período de acompanhamento, nos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus*, nenhum paciente relatou disfagia, odinofagia, eructação excessiva, regurgitação e vômitos.

Dos pacientes do grupo placebo, no início do acompanhamento, 25,00% ($n = 07$) referiram possuir dor abdominal, enquanto 14,29% ($n = 04$) apresentaram a mesma queixa no grupo *Agaricus sylvaticus*. Aos três meses, 21,43% ($n = 06$) permaneceram com a queixa no grupo placebo e 7,14% ($n = 02$) no grupo suplementado. Ao final do tratamento, observou-se, no grupo placebo, aumento da dor abdominal para 32,14% ($n = 09$), enquanto no grupo *Agaricus sylvaticus*, a mesma permaneceu inalterada comparada com os resultados observados com três meses de suplementação (figura 2).

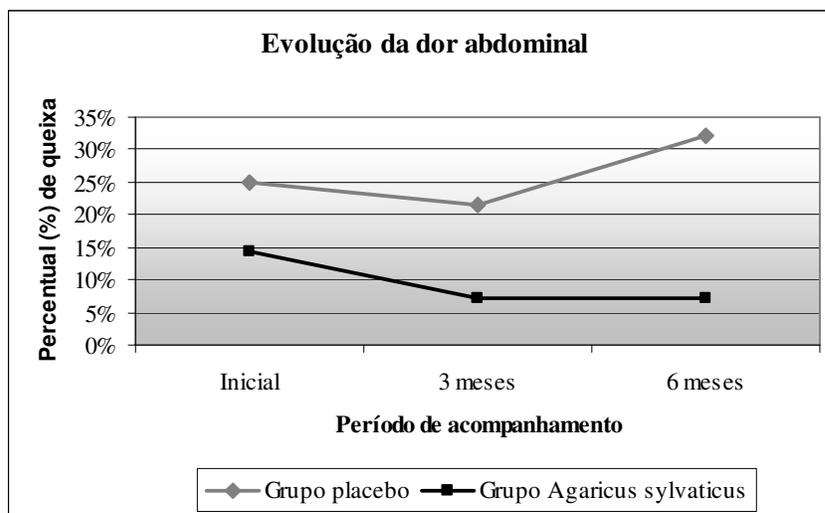


Figura 2: Evolução da dor abdominal nos grupos placebo ($n = 28$) e *Agaricus sylvaticus* ($n = 28$).

5.3.4 DISCUSSÃO

Foram encontrados, neste estudo, 57,1% de pacientes do sexo feminino e, 42,9% do sexo masculino. Esses dados corroboram com os estudos de Pinho *et al*¹² que encontraram predominância de câncer colorretal no sexo feminino comparado com o masculino na população estudada. Porém, na literatura, há controvérsias em relação à incidência desse tipo de neoplasia onde alguns estudos apontam que o mesmo incide prevalentemente em homens¹³ e outros justificam igual distribuição em ambos os sexos³.

A idade média dos pacientes foi de 59,14 ± 12,95 anos e 56,34 ± 15,53 anos nos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus*, respectivamente. Tais resultados são confirmados pela literatura que indica maior incidência de câncer colorretal na faixa etária entre 50 e 70 anos com possibilidades aumentadas de desenvolvimento a partir da quarta década de vida¹⁴.

Em relação ao estadiamento, 50,00% dos pacientes dos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus* pertenciam ao estágio III, tanto pelo sistema TNM como pela classificação de Dukes. Resultados similares foram encontrados no estudo de Saad-Hossne *et al*¹³, demonstrando retardo do diagnóstico na maioria dos pacientes o que pode comprometer significativamente o prognóstico.

Em ambos os grupos foram observados que 7,14% dos pacientes eram tabagistas. Eram ex-tabagistas 17,86% e 28,57% dos pacientes pertencentes aos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus*, respectivamente. Quanto à ingestão de bebidas alcoólicas, 10,71% dos pacientes do grupo placebo e 17,86% do grupo *Agaricus sylvaticus* referiram fazer uso da mesma.

Evidências científicas mostram que a exposição ao cigarro pode aumentar o risco do desenvolvimento de câncer colorretal, principalmente quando o consumo ocorrer por longos períodos de tempo. Similarmente, em indivíduos que consomem bebidas alcoólicas

excessivamente, observa-se um risco duas vezes maior no desenvolvimento dessa neoplasia comparado com indivíduos não-etilistas¹⁵.

Apenas 7,14% dos pacientes de cada grupo, neste estudo, praticavam alguma atividade física e, após seis meses de tratamento, observou-se, no grupo *Agaricus sylvaticus*, maior adesão à prática de atividade física comparada com o grupo placebo, sugerindo a presença de substâncias bioativas no *Agaricus sylvaticus* capazes de melhorar alguns fatores relacionados à disposição.

Estudos comprovam que um dos fatores mais reconhecidos como associado ao aumento no risco de desenvolvimento de câncer colorretal é o baixo nível de atividade física¹⁵, sendo que a sua prática regular pode reduzir esse risco em até 50%. Acredita-se que o provável mecanismo responsável por este efeito esteja relacionado à diminuição do tempo de trânsito intestinal, redução do contato de carcinógenos com as células intestinais, melhora dos níveis de prostaglandinas, modificação do metabolismo dos ácidos biliares e melhora do sistema imunológico¹⁶.

No início do tratamento, um aumento do apetite foi referido por 17,86% dos pacientes do grupo placebo e 10,71% dos pacientes do grupo *Agaricus sylvaticus*. Após seis meses, apenas 7,14% dos pacientes do grupo placebo referiram permanência do aumento de apetite, enquanto no grupo suplementado houve um aumento desse evento para 32,14%. Simultaneamente, a redução do apetite foi crescente nos pacientes de ambos os grupos, porém menos intensamente no grupo suplementado, evidenciando novamente o possível efeito bioativo do fungo *Agaricus sylvaticus*.

A alimentação é imprescindível em qualquer etapa do ciclo vital, sendo fator essencial à sobrevivência do indivíduo. Um dos sintomas mais comuns que acomete os pacientes oncológicos é a falta de apetite, podendo culminar com a anorexia. A anorexia, por

sua vez, é um fenômeno biopsicossocial que afeta, aproximadamente, 40% dos pacientes com câncer, no momento do diagnóstico, e em mais de dois terços dos pacientes terminais. Ela constitui a principal causa de ingestão alimentar deficitária decorrente de efeitos tumorais ou causas mecânicas que induzem à progressiva inanição com conseqüente comprometimento do estado nutricional e do perfil imunológico, podendo culminar com a caquexia ¹⁷. As principais citocinas envolvidas na gênese da caquexia incluem: TNF- α (fator de necrose tumoral alfa), IL-1 (interleucina 1), IL-2 (interleucina 2), IL-6 (interleucina 6), IFN- γ (interferon gama), fator inibitório de leucemia (fator D) e prostaglandina E (PGE₂) ⁴.

Pacientes com neoplasias malignas reclamam da capacidade reduzida de se alimentarem devido, principalmente, à digestão e esvaziamento gástrico retardados, resultantes de produção reduzida de secreções digestivas, atrofia das mucosas gastrointestinal e gástrica muscular ¹⁷. Outros fatores comumente presentes nos pacientes oncológicos também são capazes de influenciar de forma significativa no aparecimento da anorexia, tais como: disfagia, odinofagia, náuseas, ansiedade, medo de vomitar, depressão, desidratação, constipação, plenitude gástrica, entre outros ^{17, 18, 19, 20}.

Pesquisas científicas têm demonstrado que a administração de polissacarídeos extraídos de fungos medicinais é capaz de promover melhora significativa do apetite, além de reduzir a fadiga e estabilizar os parâmetros hematopoiéticos ⁷. Acredita-se que a principal substância que responde pelos atributos funcionais dos fungos medicinais é a β -glucana. As β -glucanas atuam no organismo humano através do aumento das funções imunológicas, da estimulação de células *Natural Killer* (NK), linfócitos T, linfócitos B e células complementares, do aumento no número e na função de macrófagos e monócitos, promovendo a proliferação e/ou produção de anticorpos e de várias citocinas como as IL-2 e IL-6, IFN- γ , TNF- α e, dessa forma, evitando a regeneração e a metástase do câncer ^{4, 21}.

No início do estudo, 28,57% e, 39,29% dos pacientes dos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus*, respectivamente, referiram constipação. Após seis meses, apenas 14,29% dos pacientes do grupo suplementado permaneceram constipados. Esses resultados não foram observados no grupo placebo, inferindo novamente sobre o efeito bioativo do fungo *Agaricus sylvaticus*.

A constipação é um sintoma comum em pacientes oncológicos devido à síndrome da anorexia-caquexia, e sua frequência está mais elevada nos pacientes com doença avançada e em uso de drogas para tratamento da dor ²². Diversos fatores, além da dor e da terapia medicamentosa, contribuem para a lentificação da motilidade intestinal, tais como: redução do conteúdo intestinal pelo jejum para exames, cirurgias, inadequação dietética, distúrbios metabólicos e emocionais. A constipação, quando prolongada, pode desencadear diversas manifestações como cólicas, náuseas, vômitos, comprometimento respiratório por elevação do diafragma, cefaléia, deiscência de suturas, entre outras ¹⁸. As dificuldades e os desconfortos que ocorrem em decorrência da constipação podem estar associados à sensação de esvaziamento retal incompleto, acompanhado de dor abdominal, flatulência, distensão abdominal e anorexia ²².

No trato gastrointestinal, quando os terminais são ligados às drogas como opióides, observam-se redução da motilidade gástrica e das secreções biliar, pancreática e intestinal. Dessa forma, há conseqüente atraso no processo digestivo, expondo, por um longo período de tempo, o conteúdo intestinal à superfície mucosa, aumentando conseqüentemente a absorção de fluidos. O prolongado tempo de trânsito intestinal e a absorção de grandes quantidades de fluidos promovem o ressecamento e endurecimento das fezes culminando com a constipação ²².

Além das β -glucanas, os fungos medicinais possuem teores elevados de outras fibras, β -proteoglucanas, heteroglucanas, quitina, peptidoglicanas, dentre outros componentes imunomoduladores^{4,9,21}.

Os benefícios gastrointestinais reconhecidos pelo uso das fibras alimentares são notórios, uma vez que as fibras não sofrem atuação das enzimas digestivas e, através da fermentação de bactérias colônicas, formam ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), que exercem efeitos tróficos na mucosa intestinal, aumentam o volume das fezes, reduzem o tempo de trânsito intestinal, protegendo o cólon de substâncias citotóxicas, diminuem a pressão intraluminal, devido à maciez e umidade do bolo fecal, aumentam a proliferação bacteriana, exercendo, dessa forma, efeito modulador da flora intestinal, além de promoverem efeito laxativo ocasionado pelas fibras insolúveis^{22,23}.

Outra substância presente nos fungos medicinais é a arginina^{4,9,21}. Evidências científicas sugerem que este aminoácido é capaz de reduzir o atraso no trânsito intestinal produzido pela morfina, devido ao possível efeito ocasionado pelo aumento da liberação de óxido nítrico que tem sido identificado como neuro-modulador intestinal²².

21,43% e, 32,14% dos pacientes pertencentes aos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus*, respectivamente, relataram diarreia no início do acompanhamento. Durante todo o período de tratamento, observou-se, no grupo *Agaricus sylvaticus*, redução dos episódios diarreicos. Esses resultados não foram encontrados no grupo placebo.

Os pacientes diagnosticados com neoplasias malignas passam por períodos constantes de ansiedade e angústia em que podem apresentar não apenas a redução do apetite, mas diversos sintomas decorrentes dos eventos estressantes e traumáticos. Dentre os principais sintomas de ansiedade, destacam-se preocupação e fadiga excessivas, dores, tonturas, náuseas, desconforto abdominal e, principalmente, diarreia¹⁹.

Fungos medicinais destacam-se como fontes de fibras ^{4, 9, 21}. Estudos reforçam o imprescindível papel das fibras alimentares no metabolismo intestinal devido ao aumento nas concentrações de AGCC que também agem sobre a integridade das células colônicas e intensificam a reabsorção de sódio e água, assumindo crucial importância para os quadros diarréicos ^{15, 24}.

No presente estudo, observou-se, no grupo placebo, aumento de pacientes que referiram apresentar diarréia alternada com constipação (de 7,14% para 10,71%) após seis meses de acompanhamento. Estes resultados não foram observados no grupo *Agaricus sylvaticus*, uma vez que houve inexistência de relatos desse sintoma após seis meses de suplementação (de 3,57% para 0,00%).

Ensaio clínico randomizado, duplo-cegos e placebo-controlado conduzido pela própria equipe, demonstrou que a suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* em pacientes no pós-operatório de câncer de intestino grosso tratados com quimioterapia é capaz de promover melhora significativa dos distúrbios gastrointestinais através da melhoria tanto dos episódios diarréicos quanto da constipação comparado com o grupo placebo ^{5, 25}.

Está bem esclarecido na literatura o papel de determinadas fibras em relação às melhorias na composição da microbiota intestinal, através tanto da promoção do equilíbrio dessa microbiota quanto da normalização das condições fecais de diarréia e/ou constipação. Esses efeitos ocorrem devido ao aumento do número de microrganismos benéficos que, antagonicamente, são capazes de suprimir a atividade de microrganismos potencialmente nocivos, impedindo que os mesmos exerçam os seus efeitos deletérios sobre o organismo humano ²⁴.

Em relação às queixas de flatulência, retenção de flatos e distensão abdominal averiguou-se, no grupo suplementado, redução das mesmas, após seis meses de

suplementação. Esses resultados não foram observados no grupo placebo, demonstrando o imprescindível papel imunomodulador do fungo *Agaricus sylvaticus*.

Flatulência, retenção de flatos e distensão abdominal podem estar presentes como consequência da constipação ^{17, 22}. Os fungos medicinais são capazes de promover alívio desses sintomas através dos efeitos benéficos proporcionados pelas fibras sobre a microbiota intestinal.

Ao término do tratamento, observou-se aparente melhora dos sintomas de pirose, plenitude pós-prandial e náuseas no grupo *Agaricus sylvaticus*, resultados não observados no grupo placebo, evidenciando novamente os efeitos bioativos do fungo *Agaricus sylvaticus*.

Outras manifestações que podem ser desencadeadas pelos distúrbios intestinais como constipação incluem náuseas, cólicas, vômitos, dentre outros ¹⁸. Alterações no estado emocional também podem culminar com diversos distúrbios epigástricos, podendo persistir durante dias e/ou durante a maior parte do dia ¹⁹.

Observou-se, no presente estudo, aumento da queixa de dor abdominal no grupo placebo (de 25,00% para 32,14%) após seis meses de acompanhamento. Resultados inversos foram encontrados no grupo *Agaricus sylvaticus* onde os pacientes apresentaram redução relevante desse sintoma a partir do terceiro mês de suplementação (de 14,29% para 7,14%).

Os desconfortos que ocorrem em detrimento da constipação podem estar associados à dor abdominal ^{17,22}, sintoma comumente encontrado em pacientes com câncer colorretal.

Como mencionado anteriormente, evidências científicas sugerem que as fibras presentes nos fungos medicinais são capazes de promover o equilíbrio da microbiota intestinal, através da prevenção tanto da diarreia quanto da constipação e, dessa forma, minimizar os efeitos adversos ocasionados pelas alterações gastrointestinais.

Estudos clínicos têm demonstrado que os polissacarídeos presentes nos fungos medicinais são capazes de aliviar as reações tóxicas ocasionadas pelas drogas antineoplásicas, inibir a síntese protéica de células neoplásicas, normalizar a função intestinal, atuar beneficemente no metabolismo lipídico, promover alívio dos sintomas presentes nos pacientes oncológicos, estimular os sistemas imunológico e hematológico, aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida de pacientes com câncer, dentre outros efeitos imunomoduladores^{4-6, 8-11, 21, 25}.

5.3.5 CONCLUSÃO

Os resultados demonstram benefícios na função gastrointestinal de pacientes com câncer colorretal, em fase pós-operatória, através da suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus*.

REFERÊNCIAS

1. Bin FC. Rastreamento para câncer colorretal. *Rev Assoc Med Bras* 2002; 48(4): 275-96.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2005. 94p: il.
3. Waitzberg DL, Mazza RPJ, Alves CC. Conseqüências nutricionais do tratamento cirúrgico do trato gastrointestinal. In: Waitzberg DL: *Dieta, Nutrição e Câncer*. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 407-24.
4. Novaes MRCG, Fortes RC. Efeitos antitumorais de cogumelos comestíveis da família *agaricaceae*. *Rev Nutr Bras* 2005; 4(4): 207-17.
5. Novaes MRCG, Fortes RC, Recôva V, Melo A. Effects of nutritional supplementation with *Agaricus sylvaticus* (Cogumelo do Sol) in post-surgery patients with adenocarcinoma of gross intestine. In: *Annals of the 27th International Congress of ESPEN and Clinical Nutrition; 2005 Aug; Brussels, Belgium; 2005*. Abstract P276.
6. Fortes RC, Novaes MRCG, Recôva V, Melo A. Quality of life during dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* in patients with adenocarcinoma of gross intestine in post-surgical chemotherapy treatment. In: *Annals of the I World Congress of Public Health Nutrition/ VII National Congress of the Spanish Society of Community Nutrition and Public Health Nutrition; 2006 September; Barcelona, Spain; 2006*. Abstract ES17-5.
7. Sullivan R, Smith JE, Rowan NJ. Medicinal mushrooms and cancer therapy. *Spring* 2006; 49(2): 159-70.
8. Novaes MRCG, Fortes RC, Melo A, Recôva V. Alterations on the metabolism of lipids in post-surgery patients with colorectal cancer supplemented with *Agaricus sylvaticus* fungus. In: *Annals of the 27th International Congress of ESPEN and Clinical Nutrition; 2005 Aug; Brussels, Belgium; 2005*. Abstract P277.
9. Fortes RC, Taveira VC, Novaes MRCG. The immunomodulator role of β -D-glucans as co-adjuvant for cancer therapy. *Rev Bras Nutr Clin* 2006; 21(2): 163-8.
10. Fortes RC, Novaes MRCG, Recôva V, Melo A. The impact of dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* on immune functions of post-surgical patients with colorectal cancer: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. In: *Annals of the I World Congress of Public Health Nutrition/ VII National Congress of the Spanish Society of Community Nutrition and Public Health Nutrition; 2006 September; Barcelona, Spain; 2006*. Abstract ES17-6.

11. Fortes RC, Novaes MRCG, Recôva V, Melo A.. Hematological profile of patients with colorectal cancer submitted to dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* mushroom after six-months treatment. In: Annals of the I World Congress of Public Health Nutrition/ VII National Congress of the Spanish Society of Community Nutrition and Public Health Nutrition; 2006 September; Barcelona, Spain; 2006. Abstract ES17-3.
12. Pinho MSL; Ferreira LC; Brigo MJK; Pereira Filho A; Wengerkievicz A; Ponath A; Salmoria L. Incidência do câncer colorretal na regional de saúde de Joinville (SC). Rev Bras Coloproct, 2003; 23(2): 73-76.
13. Saad-Hossne R, Prado RG, Bakonyi Neto A, Lopes PS, Nascimento SM, Santos CRV, *et al.* Estudo retrospectivo de pacientes portadores de câncer colorretal atendidos na Faculdade de Medicina de Botucatu no período de 2000-2003. Rev Bras Coloproct, 2005; 25(1): 31-7.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2005: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2004. 94p: il.
15. Fortes RC, Recôva VL, Melo AL, Novaes MRCG. Hábitos dietéticos de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória em um hospital público do distrito federal: um estudo transversal descritivo. Rev Bras Cancerol. In press 2007.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Falando sobre câncer de intestino/ Instituto Nacional de Câncer. Sociedade Brasileira de Coloproctologia. Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn. Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva. Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva. Sociedade Brasileira de Cancerologia. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Rio de Janeiro: INCA, 2003. 36p: il.
17. Silva MPN. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. Rev Bras Cancerol 2006; 52(1): 59-77.
18. Júnior JOO, Martins IMSM. Dor oncológica. In: Ikemori EHA, Oliveira T, editors. Nutrição em oncologia. São Paulo: Marina e Tecmedd, 2003. p.376-401.
19. Lourenço MTC, Costa CL. Aspectos psicossociais do paciente com câncer. In: Ikemori EHA, Oliveira T, editors. Nutrição em oncologia. São Paulo: Marina e Tecmedd, 2003. p.369-74.
20. Baxter YC, Waitzberg DL. Qualidade de vida do paciente oncológico. In: Waitzberg DL. Dieta, nutrição e câncer. São Paulo: Atheneu; 2004. p.573-80.

21. Fortes RC, Novaes MRCG. Efeitos da suplementação dietética com cogumelos *Agaricales* e outros fungos medicinais na terapia contra o câncer. *Rev Bras Cancerol* 2006; 52(4): 363-71.
22. Santos HS. Terapêutica nutricional para constipação intestinal em pacientes oncológicos com doença avançada em uso de opiáceos: revisão. *Rev Bras Cancerol* 2002; 48(2): 263-9.
23. Fortes RC. Os frutooligossacarídeos, a inulina e suas implicações na indústria de alimentos. *Rev Nutr Bras* 2005; 4(1): 52-61.
24. Fortes RC. Alimentos prebióticos: efeitos bifidogênicos dos frutooligossacarídeos e da inulina no organismo humano. *Rev Soc Bras Farm Hosp* 2006; 2(9): 16-22.
25. Fortes RC, Novaes MRCG, Recôva V, Melo A. Gastrointestinal alterations after three months of nutritional supplementation with *Agaricus sylvaticus* mushroom in patients with adenocarcinoma of gross intestine. In: *Annals of the I World Congress of Public Health Nutrition/ VII National Congress of the Spanish Society of Community Nutrition and Public Health Nutrition*; 2006 September; Barcelona, Spain; 2006. Abstract ES17-4.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

**RESUMOS (ABSTRACTS) APRESENTADOS NO 27º
CONGRESSO INTERNACIONAL DA ESPEN (*THE EUROPEAN
SOCIETY FOR CLINICAL NUTRITION AND METABOLISM*)
OCORRIDO EM BRUXELAS (BÉLGICA) E PUBLICADOS NA
REVISTA CLINICAL NUTRITION**

RESULTADOS E DISCUSSÃO

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL COM *AGARICUS
SYLVATICUS* EM PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE
INTESTINO GROSSO EM FASE PÓS-OPERATÓRIA**

*EFFECTS OF NUTRITIONAL SUPPLEMENTATION WITH *AGARICUS
SYLVATICUS* IN POST-SURGERY PATIENTS WITH ADENOCARCINOMA OF
GROSS INTESTINE*

Novaes MRCG, Fortes RC, Recôva VL, Melo AL

Clinical Nutrition 2005; 24(1):276.

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL COM *AGARICUS SYLVATICUS* EM PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE INTESTINO GROSSO EM FASE PÓS-OPERATÓRIA

Introdução: Substâncias imunomoduladoras presentes nos cogumelos *Agaricus sylvaticus* (*A. sylvaticus*) como β -glucanas, arginina, lectina e ergosterol têm apresentado atividade em pacientes com câncer. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da suplementação nutricional com *A. sylvaticus* em pacientes com adenocarcinoma de intestino grosso em fase pós-operatória. **Métodos:** Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, duplo-cego. Os pacientes foram separados em dois grupos (placebo $n = 11$; suplementado com *A. sylvaticus*, $n = 11$) com idade média de 57,86 anos e peso médio de 61,24 kg. O grupo *A. sylvaticus* recebeu dieta via oral (30 mg/kg/dia, duas vezes ao dia) por um período de 3 meses. Todos os pacientes estavam em tratamento quimioterápico. **Resultados:** Dos 11 pacientes do grupo placebo, 9% apresentaram constipação, 27%, diarreia, 64%, ausência de alterações após o início da suplementação, sendo que, destes, 91% relataram nenhuma modificação na quantidade e consistência fecal e, apenas 9% relataram melhoria fecal. Comparando os resultados com o grupo suplementado com *A. sylvaticus*, observou-se que 91% dos pacientes deste grupo experimentaram normalização do peristaltismo intestinal, através da diminuição da diarreia e da constipação e, apenas, 9% não tiveram alterações na função intestinal. Observou-se que, no grupo placebo, 28% dos pacientes apresentaram tontura, 27%, dores abdominais, 18%, insônia, 9%, fraqueza e 18%, ausência de alterações. Em comparação com o grupo *A. sylvaticus*, 55% apresentaram melhoria na disposição e 36%, ausência de alterações nas funções intestinais. **Conclusão:** A suplementação com *A. sylvaticus* exerceu redução significativa dos efeitos adversos quimioterápicos, normalização das funções intestinais e melhora significativa da qualidade de vida.

EFFECTS OF NUTRITIONAL SUPPLEMENTATION WITH *AGARICUS SYLVATICUS* IN POST-SURGERY PATIENTS WITH ADENOCARCINOMA OF GROSS INTESTINE

Rationale: Immunomodulator substances presenting on *Agaricus sylvaticus* (*A. sylvaticus*) mushrooms such as β -glucans, arginine, lectin and ergosterol had a presented activity on cancer patients. This study aims to evaluate the effects of nutritional supplementation with *A. sylvaticus* in patients of adenocarcinoma of the gross intestine in post-surgery recovery.

Methods: A randomized, placebo-controlled, double blind clinical trial. Patients were divided into two groups (placebo $n = 11$; *A. sylvaticus* supplemented, $n = 11$); average age was 57,86 years old, and average weight, 61,24 kg. The *A. sylvaticus* group received diet orally (30 mg/k/day, twice a day) for a 3 month period. All patients underwent chemotherapy treatment. **Results:** Among the 11 patients in the placebo group, 9% had constipation, 27% diarrhea, 64% presented total absence of alterations after the beginning of supplementation, among which 91% had no alteration in the amount or consistency of bowels, and only 9% showed a better bowel movement function. Comparing results with the supplemented *A. sylvaticus* group, we observed that 91% of patients in this group experienced a normalization of bowel movements through the decrease in diarrhea and constipation and only 9% had no alteration of the bowels. It was observed that in the placebo group 28% had dizziness, 27% abdominal pains, 18% insomnia, 9% weakness and 18% had no alterations. In comparison, the *A. sylvaticus* group presented 55% with better disposition; 36% had no alteration in bowel functions. **Conclusions:** The supplementation with *A. sylvaticus* exerted significant reduction of adverse effects of chemotherapy, normalization of intestinal functions and significant improvement in quality of life.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

**ALTERAÇÕES NO METABOLISMO LIPÍDICO DE PACIENTES NO
PÓS-OPERATÓRIO DE CÂNCER COLORRETAL
SUPLEMENTADOS COM FUNGOS *AGARICUS SYLVATICUS***

*ALTERATIONS ON THE METABOLISM OF LIPIDS IN POST-SURGERY
PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER SUPPLEMENTED WITH
*AGARICUS SYLVATICUS FUNGUS**

Novaes MRCG, Fortes RC, Melo AL, Recôva VL

Clinical Nutrition 2005; 24(1):277.

ALTERAÇÕES NO METABOLISMO LIPÍDICO DE PACIENTES NO PÓS-OPERATÓRIO DE CÂNCER COLORRETAL SUPLEMENTADOS COM FUNGOS *AGARICUS SYLVATICUS*

Introdução: Quantidades suplementares de cogumelos *Agaricus sylvaticus* (*A. sylvaticus*) têm sido utilizadas não apenas como um simples implemento de substrato nitrogenado, mas também por seus efeitos farmacológicos e nutricionais no tratamento do câncer. O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos no metabolismo dos lipídeos da suplementação dietética com *A. sylvaticus* em pacientes no pós-operatório de câncer colorretal. **Métodos:** A metodologia utilizada foi ensaio clínico randomizado, placebo-controlado e duplo-cego. O fungo *A. sylvaticus* foi suplementado oralmente, duas vezes ao dia (30 mg/kg/dia) por 3 meses no grupo experimental ($n = 10$). O grupo placebo ($n = 10$) recebeu apenas amido, oralmente, por 3 meses. Todos os pacientes foram atendidos no Ambulatório de Proctologia de um Hospital Público em Brasília e receberam tratamento quimioterápico. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Departamento de Saúde Pública – Distrito Federal, Brasil. **Resultados:** O grupo suplementado com *A. sylvaticus* apresentou diminuição dos níveis de colesterol – de $249,60 \pm 119,62$ para $206,80 \pm 24,46$ mg/dL ($p = 0,01$) no período de 3 meses, fato não observado no grupo placebo. O grupo tratado com *A. sylvaticus* apresentou redução dos níveis de LDL, porém esta não foi estatisticamente significativa. Os níveis de HDL e VLDL não apresentaram alterações em ambos os grupos. As taxas de triglicérides aumentaram no grupo placebo ($p = 0,05$) comparadas com o grupo tratado. **Conclusão:** Os resultados sugerem possíveis benefícios no metabolismo dos lipídeos como resultado da suplementação com *A. sylvaticus* em pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória.

ALTERATIONS ON THE METABOLISM OF LIPIDS IN POST-SURGERY PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER SUPPLEMENTED WITH *AGARICUS SYLVATICUS* FUNGUS

Rationale: Supplementary quantities of *Agaricus sylvaticus* mushrooms have been used not only as a simple implement of nitrogen substrate, but also for its pharmacological and nutritional effects on cancer treatments. The present study aims at evaluating the effects on the metabolism of lipids of a dietary supplementation with *A. sylvaticus* on post-surgery patients with colorectal cancer. **Methods:** The methodology used was randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. The *A. sylvaticus* fungus was supplemented orally, twice daily (30 mg/kg/day) for 3 months with the experimental group ($n = 10$). The placebo group ($n = 10$) received starch only, orally, for 3 months as well. All patients were seen at the Ambulatory of Proctology at an out-sourced Public Hospital in Brasilia, and received chemotherapy treatment. The protocol was approved by the Ethics Research Committee of the Public Health Department-Federal District, Brazil. **Results:** The group supplemented with *A. sylvaticus* presented reduced levels of cholesterol – $249,60 \pm 119,62$ to $206,80 \pm 24,46$ mg/dL ($p = 0,01$) in the 3 months period, a fact not observed in the placebo group. The group treated with *A. sylvaticus* presented lower levels of LDL, though the decrease was not statistically significant. Levels of HDL and VLDL did not alter in both groups. The rates of triglycerides were higher in the placebo group ($p = 0,05$) when compared to the treated group. **Conclusions:** The results suggest possible benefits on the metabolism of lipids as result of the *A. sylvaticus* supplementation in post-surgery recovery period of colorectal cancer patients.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

**RESUMOS (ABSTRACTS) APRESENTADOS NO I
CONGRESSO MUNDIAL DE SAÚDE PÚBLICA E VII
CONGRESSO NACIONAL DA SOCIEDADE ESPANHOLA DE
NUTRIÇÃO COMUNITÁRIA OCORRIDO EM BARCELONA
(ESPANHA) E PUBLICADOS NA REVISTA PUBLIC HEALTH
NUTRITION**

RESULTADOS E DISCUSSÃO

**PERFIL HEMATOLÓGICO DE PACIENTES COM CÂNCER
COLORRETAL SUBMETIDOS À SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA
COM O COGUMELO *AGARICUS SYLVATICUS* APÓS TRÊS MESES
DE TRATAMENTO**

*HEMATOLOGICAL PROFILE OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER
SUBMITTED TO DIETARY SUPPLEMENTATION WITH *AGARICUS
SYLVATICUS* MUSHROOM AFTER THREE-MONTHS TREATMENT*

Fortes RC, Novaes MRCG, Recôva VL, Melo AL

Public Health Nutrition 2006; 9(7A):236.

PERFIL HEMATOLÓGICO DE PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL SUBMETIDOS À SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM O COGUMELO *AGARICUS SYLVATICUS* APÓS TRÊS MESES DE TRATAMENTO

Introdução: Anemia é comum em diversos tipos de câncer e pode ser um efeito adverso de alguns tipos de tratamento para as neoplasias malignas. O suplemento dietético contendo extrato de *Agaricus sylvaticus* (*A. sylvaticus*), um fungo comestível da ordem *Agaricales*, vem sendo utilizado em indivíduos com câncer por apresentar possíveis melhoras no estado clínico e prognóstico. **Objetivo:** Avaliar a série vermelha de pacientes com câncer colorretal durante o período pós-operatório após três meses de suplementação nutricional com *A. sylvaticus*. **Métodos:** Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado. Amostra constituída por 14 pacientes em tratamento quimioterápico e pós-operatório, distribuídos em dois grupos. O grupo placebo ($n = 07$) recebeu apenas amido, oralmente, por três meses. O grupo experimental ($n = 07$) foi suplementado com *A. sylvaticus*, via oral, duas vezes ao dia (30 mg/kg/dia), por três meses. Todos os pacientes foram atendidos no Ambulatório de Proctologia em um Hospital Público do Distrito Federal. **Resultados:** Ao comparar os resultados antes do início e após três meses de suplementação, observou-se que o grupo *A. sylvaticus* apresentou aumento na hemoglobina (de 13,04g/dL \pm 2,06 para 14,57g/dL \pm 1,14, $p = 0,07$), porém não-significante, no hematócrito (de 40,41% \pm 6,09 para 45,51% \pm 3,32, $p = 0,05$), nas hemácias (de 4,74 10^6 /m μ L \pm 0,58 para 5,32 10^6 /m μ L \pm 0,51, $p = 0,02$). HCM, VCM, CHCM e ferro não apresentaram alterações significantes. No grupo placebo não foram observadas alterações significativas nos valores de hemoglobina, hematócrito, hemácias, VCM, HCM, CHCM e ferro. **Conclusão:** Os resultados sugerem benefícios no sistema hematológico dos pacientes em pós-operatório com câncer colorretal submetidos à suplementação nutricional com *A. sylvaticus*, amenizando os efeitos decorrentes da anemia.

HEMATOLOGICAL PROFILE OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER SUBMITTED TO DIETARY SUPPLEMENTATION WITH *AGARICUS SYLVATICUS* MUSHROOM AFTER THREE-MONTHS TREATMENT

Rationale: Anemia is a common side effect of several treatments for cancer and can also be an adverse effect of some kinds of treatment for malignant neoplasias. A dietary supplement containing *Agaricus sylvaticus* (*A. sylvaticus*) extract, an edible fungus of the *Agaricales* order, is being used in individuals with cancer for its possible benefits in their clinical condition and prognosis. **Objective:** To evaluate the red blood cells count of patients with colorectal cancer during post-surgical period, three months after supplementation with *A. sylvaticus* fungus. **Methods:** A randomized, double-blind and placebo-controlled clinical trial. Samples were taken from 14 patients undergoing chemotherapy and post-surgical treatment, distributed into two groups. The placebo group ($n = 07$) received starch only, orally, for three months. The experimental group ($n = 07$) was supplemented with *A. sylvaticus* fungus, orally, twice daily (30 mg/kg/day), for three months. All patients were cared for at the Proctology Clinic in a Public Hospital of the Federal District. **Results:** Compared before and after three months of treatment, showed that the supplemented group with *A. sylvaticus* experienced hemoglobin increase (of 13,04g/dL \pm 2,06 to 14,57g/dL \pm 1,14, $p = 0,07$), even though not significant, in the hematocrit (of 40,41% \pm 6,09 to 45,51% \pm 3,32, $p = 0,05$) and erythrocyte (of 4,74 10^6 /m μ L \pm 0,58 to 5,32 10^6 /m μ L \pm 0,51, $p = 0,02$). Values of the HCM, VCM, CHCM and iron did not presented alterations significant. In the placebo group there were no alterations statistically significant in the values of hemoglobin, hematocrit, erythrocyte, VCM, HCM, CHCM and iron. **Conclusions:** The results suggest benefits in the hematological system of post-operative patients with colorectal cancer submitted to nutritional supplementation with *A. sylvaticus* mushroom, bringing relief to effects caused by anemia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

**ALTERAÇÕES GASTROINTESTINAIS APÓS TRÊS MESES DE
SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL COM *AGARICUS SYLVATICUS*
EM PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE INTESTINO
GROSSO**

*GASTROINTESTINAL ALTERATIONS AFTER THREE MONTHS OF
NUTRITIONAL SUPPLEMENTATION WITH *AGARICUS SYLVATICUS*
MUSHROOM IN PATIENTS WITH ADENOCARCINOMA OF GROSS
INTESTINE*

Fortes RC, Novaes MRCG, Recôva VL, Melo AL

Public Health Nutrition 2006; 9(7A):237.

ALTERAÇÕES GASTROINTESTINAIS APÓS TRÊS MESES DE SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL COM *AGARICUS SYLVATICUS* EM PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE INTESTINO GROSSO

Introdução: Os fungos *Agaricus sylvaticus* têm sido amplamente utilizados devido às suas propriedades nutricionais, farmacológicas e imunomoduladoras. **Objetivo:** Avaliar as alterações gastrointestinais em pacientes com adenocarcinoma de intestino grosso após três meses de suplementação nutricional com *Agaricus sylvaticus*. **Metodologia:** A metodologia utilizada foi ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, duplo-cego. Os pacientes (idade média = 57,86 anos e peso médio = 61,24 kg) foram separados em dois grupos (placebo, $n = 11$, *Agaricus sylvaticus*, $n = 11$). O grupo placebo recebeu apenas amido, via oral. O grupo *Agaricus sylvaticus* foi suplementado, oralmente, duas vezes ao dia (30 mg/kg/dia). Todos os pacientes estavam em tratamento quimioterápico pós-operatório e foram atendidos, durante três meses, no ambulatório de proctologia de um hospital público do Distrito Federal. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Distrito Federal, Brasil. **Resultados:** 91% dos pacientes do grupo suplementado com *Agaricus sylvaticus* apresentaram normalização da função intestinal, através da melhoria tanto dos episódios diarréicos quanto da constipação e somente 9% referiram não terem tido alterações gastrointestinais. No grupo placebo, dos 100% dos pacientes, 9% apresentaram constipação, 27%, diarréia e 64%, ausência de alterações após início da suplementação, sendo que, destes, 91% relataram nenhuma modificação na quantidade e consistência fecal e apenas 9% referiram melhoria fecal. **Conclusão:** A suplementação com *Agaricus sylvaticus* promoveu melhoria significativa da função gastrointestinal em pacientes com adenocarcinoma de intestino grosso.

GASTROINTESTINAL ALTERATIONS AFTER THREE MONTHS OF NUTRITIONAL SUPPLEMENTATION WITH *AGARICUS SYLVATICUS* MUSHROOM IN PATIENTS WITH ADENOCARCINOMA OF GROSS INTESTINE

Rationale: *Agaricus sylvaticus* fungus has been widely used given its nutritional, pharmacological and immunomodulator properties. **Objective:** To evaluate the gastrointestinal alterations in patients with adenocarcinoma of gross intestine after three months of nutritional supplementation with *Agaricus sylvaticus*. **Methods:** The methodology used was randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. The patients (average age = 57,86 years and average weight = 61,24 kg), were divided into two groups (placebo, $n = 11$, *Agaricus sylvaticus*, $n = 11$). The placebo group received starch only, orally. The *Agaricus sylvaticus* group was supplemented, orally, twice a day (30 mg/kg/day). All patients received post-surgical chemotherapy treatment and were cared for during 3 months, at the Proctology Ambulatory of the Public Hospital of the Federal District. The protocol was approved by the Research Ethics Committee of the State Department of Health of the Federal District, Brazil. **Results:** 91% of the patients supplemented with *Agaricus sylvaticus* experienced a normalization of the intestinal function, through a decrease of diarrhea and constipation and only 9% had no alterations of the bowels. In the placebo group 9% had constipation, 27% diarrhea and 64% presented total absence of alterations after the beginning of supplementation, among with 91% had modification in the consistency of bowels, and only 9% showed a better bowel movement function. **Conclusions:** The supplementation with *Agaricus sylvaticus* promoted significant improvement of the gastrointestinal function in patients with adenocarcinoma of gross intestine.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

QUALIDADE DE VIDA DURANTE A SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA
COM *AGARICUS SYLVATICUS* EM PACIENTES COM
ADENOCARCINOMA DE INTESTINO GROSSO EM TRATAMENTO
QUIMIOTERÁPICO PÓS-OPERATÓRIO

*QUALITY OF LIFE DURING DIETARY SUPPLEMENTATION WITH
AGARICUS SYLVATICUS IN PATIENTS WITH ADENOCARCINOMA OF
GROSS INTESTINE IN POST-SURGERY CHEMOTHERAPY TREATMENT*

Fortes RC, Novaes MRCG, Recôva VL, Melo AL

Public Health Nutrition 2006; 9(7A):237.

QUALIDADE DE VIDA DURANTE A SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM *AGARICUS SYLVATICUS* EM PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE INTESTINO GROSSO EM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO PÓS-OPERATÓRIO

Introdução: Alternativas terapêuticas coadjuvantes, visando à melhoria da qualidade de vida com redução dos efeitos adversos no tratamento do câncer, têm sido o propósito de estudos que tentam comprovar os efeitos imunomoduladores dos fungos *Agaricus sylvaticus* no uso conjunto das terapias convencionais. **Objetivo:** Avaliar os efeitos da suplementação com *Agaricus sylvaticus* sobre a qualidade de vida de portadores de adenocarcinoma de intestino grosso. **Metodologia:** Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, duplo-cego. Participaram deste estudo 22 pacientes com idade média de 57,86 anos e peso médio de 61,24 kg que foram separados em dois grupos: placebo ($n = 11$) e experimental ($n = 11$). O grupo placebo recebeu somente amido por via oral e o grupo experimental foi suplementado oralmente com *Agaricus sylvaticus* (30 mg/kg/dia, duas vezes ao dia). Todos os pacientes receberam tratamento quimioterápico após procedimento cirúrgico e foram acompanhados por um período de três meses. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, Brasil. **Resultados:** Dos 11 pacientes do grupo placebo, observou-se que, 28%, apresentaram tontura, 27%, dores, 18%, insônia, 9%, fraqueza e, 18%, ausência de alterações. Em comparação com o grupo *Agaricus sylvaticus*, 55% apresentaram melhoria na disposição, 36% ausência de alterações e apenas 9% desânimo após a suplementação. **Conclusão:** A suplementação dietética com *Agaricus sylvaticus* exerceu redução significativa dos efeitos adversos quimioterápicos com conseqüente melhoria da qualidade de vida.

QUALITY OF LIFE DURING DIETARY SUPPLEMENTATION WITH *AGARICUS SYLVATICUS* IN PATIENTS WITH ADENOCARCINOMA OF GROSS INTESTINE IN POST-SURGERY CHEMOTHERAPY TREATMENT

Rationale: Therapeutical alternatives aiming at improving the quality of life, reducing adverse effects in cancer treatment, have been the purpose of studies which try to prove the immunomodulator effect of *Agaricus sylvaticus* fungus as co-adjutant to conventional therapies. **Objective:** To evaluate the effects of supplementation with *Agaricus sylvaticus* on the quality of life of patients with adenocarcinoma of gross intestine. **Methods:** A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. 22 patients with average age of 57,86 years and average weight of 61,24 kg participated in this study that was divided into two groups: placebo ($n = 11$) and experimental ($n = 11$). The placebo group received starch only, orally. The *Agaricus sylvaticus* group was supplemented, orally, twice a day (30 mg/kg/day). All patients received post-surgical chemotherapy treatment and were cared for during 3 months, at the Proctology Ambulatory of the Public Hospital of the Federal District. The protocol was approved by the Research Ethics Committee of the State Department of Health of the Federal District, Brazil. **Results:** Among the eleven patients in the placebo group, 28% had dizziness, 27% pains, 18% insomnia, 9% weakness and 18% had no alterations. Comparing to the *Agaricus sylvaticus* group, 55% presented better disposition, 36% had no alteration and only 9% loss of heart after the supplementation. **Conclusions:** Dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* exerted significant reduction of adverse effects caused by chemotherapy and subsequent improvement of quality of life.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O IMPACTO DA SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM *AGARICUS SYLVATICUS* NA FUNÇÃO IMUNOLÓGICA DE PACIENTES PÓS-OPERATÓRIO COM CÂNCER COLORRETAL: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO CEGO, PLACEBO-CONTROLADO

*THE IMPACT OF DIETARY SUPPLEMENTATION WITH *AGARICUS SYLVATICUS* ON IMMUNE FUNCTIONS OF POST-SURGICAL PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER: A RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL*

Fortes RC, Novaes MRCG, Recôva VL, Melo AL

Public Health Nutrition 2006; 9(7A):237.

O IMPACTO DA SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM *AGARICUS SYLVATICUS* NA FUNÇÃO IMUNOLÓGICA DE PACIENTES PÓS-OPERATÓRIO COM CÂNCER COLORRETAL: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO CEGO, PLACEBO-CONTROLADO

Introdução: A terapia do câncer com fungos *Agaricus sylvaticus* é bastante promissora e está associada às suas ações sobre o aumento da resposta imunológica. **Objetivo:** Avaliar a eficácia clínica da suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* na função imunológica de pacientes pós-operatório com câncer colorretal. **Métodos:** Catorze pacientes participaram deste ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, sendo separados em dois grupos (placebo = 07 e experimental = 07). O grupo placebo recebeu amido, via oral, durante 3 meses. O grupo experimental foi suplementado, oralmente, com fungo *Agaricus sylvaticus*, duas vezes ao dia (30 mg/kg/dia), durante 3 meses. Todos os pacientes foram atendidos no ambulatório de proctologia em um hospital público do Distrito Federal. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, Brasil. **Resultados:** Comparando-se os resultados antes do início do tratamento e após 3 meses de suplementação, observou-se que o grupo suplementado com *Agaricus sylvaticus* apresentou aumento significativo de leucócitos (de $3174,27 /\text{mm}^3 \pm 3110,95$ para $7271,43 /\text{mm}^3 \pm 2241,07$, $p = 0,02$, normal), linfócitos (de $21,37\% \pm 3,93$ para $26,11\% \pm 5,34$, $p = 0,05$, normal), contagem total de linfócitos (de $1447,42 /\text{mm}^3 \pm 444,53$ para $1577,80 /\text{mm}^3 \pm 520,10$, $p = 0,04$, normal) e basófilos (de $0,33\% \pm 0,20$ para $0,52\% \pm 0,47$, $p = 0,01$, normal). Os monócitos (de $8,40\% \pm 3,01$ para $6,77\% \pm 3,75$, $p = 0,09$, normal), eosinófilos (de $6,76\% \pm 8,34$ para $3,32\% \pm 5,52$, $p = 0,14$, normal) e neutrófilos (de $63,57\% \pm 5,20$ para $59,58\% \pm 4,90$, $p = 0,12$, normal) reduziram atingindo os valores referenciais, porém esta redução não foi estatisticamente significativa. No grupo

placebo não foram observadas alterações. **Conclusão:** Os resultados demonstraram que a suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* é capaz de aumentar significativamente a imunidade dos pacientes pós-operatório com câncer colorretal.

THE IMPACT OF DIETARY SUPPLEMENTATION WITH *AGARICUS SYLVATICUS* ON IMMUNE FUNCTIONS OF POST-SURGICAL PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER: A RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL.

Rationale: Cancer therapy enhanced with the supplementation of *Agaricus sylvaticus* fungus has showed to be sufficiently promising and is associated with the increase of immune response. **Objective:** To evaluate the clinical effectiveness of dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* fungus on the immunological function of post-surgical patients with colorectal cancer. **Methods:** Fourteen patients had participated in this randomized, double-blind and placebo-controlled clinical trial, being divided into two groups (placebo = 07 and experimental = 07). The placebo group received starch only, orally, during 3 months. The experimental group was supplemented, orally, with *Agaricus sylvaticus* fungus, twice daily (30 mg/kg/day), during 3 months. All patients were cared for at the Proctology Ambulatory in a Public Hospital at the Federal District. The protocol was approved by the Research Ethics Committee of the State Department of Health of the Federal District, Brazil. **Results:** Results compared before the beginning of the treatment and after 3 months supplementation, indicated that the supplemented group with *Agaricus sylvaticus* experienced significant increase of leukocytes (of $3174,27 /\text{mm}^3 \pm 3110,95$ to $7271,43 /\text{mm}^3 \pm 2241,07$, $p = 0,02$, normal), lymphocytes (of $21,37\% \pm 3,93$ to $26,11\% \pm 5,34$, $p = 0,05$, normal), total counting of lymphocytes (of $1447,42 /\text{mm}^3 \pm 444,53$ to $1577,80 /\text{mm}^3 \pm 520,10$, $p = 0,04$, normal) and basophilis (of $0,33\% \pm 0,20$ to $0,52\% \pm 0,47$, $p = 0,01$, normal). The monocytes (of $8,40\% \pm 3,01$ to $6,77\% \pm 3,75$, $p = 0,09$, normal), eosinophilis (of $6,76\% \pm 8,34$ to $3,32\% \pm 5,52$, $p = 0,14$, normal) and neutrophils (of $63,57\% \pm 5,20$ for $59,58\% \pm 4,90$, $p = 0,12$, normal) were reduced reaching reference values, though statistically significant. No alterations were

observed in the placebo group. **Conclusions:** Results demonstrated that the dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* fungus is capable of promoting significant increase in the immunity of the post-surgical patients with colorectal cancer.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

**AVALIAÇÃO DA CONTAGEM TOTAL DE LINFÓCITOS E
PROTEÍNAS SÉRICAS EM PACIENTES COM CÂNCER
COLORRETAL SUPLEMENTADOS COM FUNGOS *AGARICUS
SYLVATICUS***

*EVALUATION OF TOTAL LYMPHOCYTES COUNT AND PLASMA
PROTEINS IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER SUPPLEMENTED
WITH *AGARICUS SYLVATICUS* FUNGUS*

Fortes RC, Novaes MRCG, Recôva VL, Melo AL

Public Health Nutrition 2006; 9(7A):237.

AVALIAÇÃO DA CONTAGEM TOTAL DE LINFÓCITOS E PROTEÍNAS SÉRICAS EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL SUPLEMENTADOS COM FUNGOS *AGARICUS SYLVATICUS*

Introdução: Os fungos *Agaricus sylvaticus* são utilizados como *Modificadores da Resposta Biológica* por serem capazes de estimular o sistema imunológico dos pacientes com câncer.

Objetivo: Avaliar os efeitos da suplementação com fungos *Agaricus sylvaticus* em pacientes pós-operatório com câncer colorretal na contagem total de linfócitos e proteínas séricas.

Métodos: Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado. Amostra constituída por 14 pacientes em tratamento quimioterápico e pós-operatório, separados em dois grupos. O grupo placebo ($n = 07$) recebeu apenas amido, oralmente, por 3 meses. O grupo experimental ($n = 07$) foi suplementado com *Agaricus sylvaticus*, via oral, 2 vezes ao dia (30 mg/kg/dia), por 3 meses. Todos os pacientes foram atendidos no ambulatório de proctologia em um hospital público do Distrito Federal. **Resultados:** Ao comparar os resultados antes do início do tratamento e após 3 meses de suplementação, observou-se que o grupo suplementado com *Agaricus sylvaticus* apresentou aumento de albumina (de $4,31 \pm 0,24$ para $4,49 \pm 0,73$, $p = 0,02$), globulina (de $2,87 \pm 0,35$ para $4,12 \pm 2,29$, $p = 0,01$), proteínas totais (de $7,06 \pm 0,28$ para $7,23 \pm 0,37$, $p = 0,50$) e da CTL (de $1447,42 \pm 444,53$ para $1577,80 \pm 520,10$, $p = 0,04$, normal). No grupo placebo, observaram-se os seguintes resultados: albumina reduziu de $4,13 \pm 1,04$ para $4,06 \pm 0,87$, $p = 0,34$, globulina reduziu de $2,94 \pm 0,36$ para $2,90 \pm 0,40$, $p = 0,39$, proteína total aumentou de $7,10 \pm 0,36$ para $7,29 \pm 0,61$, $p = 0,15$ e a CTL aumentou de $1371,57 \pm 536,38$ para $1418,67 \pm 562,42$, $p = 0,37$, porém os resultados não foram estatisticamente significantes. **Conclusão:** Os resultados demonstraram que a suplementação nutricional com *Agaricus sylvaticus* promoveu melhora significativa na função imune de pacientes pós-operatório com câncer colorretal em tratamento quimioterápico.

EVALUATION OF TOTAL LYMPHOCYTES COUNT AND PLASMA PROTEINS IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER SUPPLEMENTED WITH *AGARICUS SYLVATICUS* FUNGUS

Rationale: *Agaricus sylvaticus* fungus has been used as *Biological Response Modifiers* for being capable of stimulating the immunological system in cancer patients. **Objective:** To evaluate the effects of nutritional supplementation with *Agaricus sylvaticus* in post-surgical patients with colorectal cancer in the total lymphocytes count and plasma proteins. **Methods:** This was a randomized, double-blind and placebo-controlled clinical trial. Samples were taken from 14 patients undergoing post-surgical chemotherapy treatment distributed in two groups. The placebo group ($n = 07$) received starch only, orally, for 3 months. The experimental group ($n = 07$) was supplemented with *Agaricus sylvaticus*, orally, twice daily (30 mg/kg/day), for 3 months. All patients were cared for at the Proctology Ambulatory a Public Hospital at the Federal District. **Results:** Results compared before and after 3 months of treatment, showed that the supplemented group with *Agaricus sylvaticus* experienced albumin increase (of $4,31 \pm 0,24$ to $4,49 \pm 0,73$, $p = 0,02$), globulin (of $2,87 \pm 0,35$ to $4,12 \pm 2,29$, $p = 0,01$), total proteins (of $7,06 \pm 0,28$ to $7,23 \pm 0,37$, $p = 0,50$) and LTC (of $1447,42 \pm 444,53$ to $1577,80 \pm 520,10$, $p = 0,04$). In the placebo group, albumin reduced of $4,13 \pm 1,04$ to $4,06 \pm 0,87$, $p = 0,34$, globulin reduced of $2,94 \pm 0,36$ to $2,90 \pm 0,40$, $p = 0,39$, total protein increased of $7,10 \pm 0,36$ to $7,29 \pm 0,61$, $p = 0,15$ and LTC increased of $1371,57 \pm 536,38$ to $1418,67 \pm 562,42$, $p = 0,37$, however the results had not been statistically significant. **Conclusions:** Results demonstrated that the nutritional supplementation with *Agaricus sylvaticus* promoted significant improvement in the immunological function of the post-surgical patients with colorectal cancer in chemotherapy treatment.

CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Observam-se, nas neoplasias malignas, diversas alterações metabólicas, fisiológicas, psicológicas, dentre outras, que afetam significativamente a qualidade de vida e, conseqüentemente, reduzem a sobrevida de pacientes com câncer.

Neste estudo, a suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* foi capaz de promover efeitos benéficos na glicemia de jejum e nos sistemas hematopoiético, imunológico e digestório de pacientes no pós-operatório de câncer colorretal, demonstrando eficácia como terapêutica coadjuvante em pacientes com câncer gastrointestinal.

Na literatura, ainda não estão completamente elucidados os mecanismos de ação dos princípios bioativos presentes no *Agaricus sylvaticus* e em outros fungos medicinais. Evidências científicas sugerem que essas ações podem ser atribuídas à presença de substâncias específicas, destacando-se as β -glucanas, β -proteoglucanas, lectina, arginina e ergosterol.

Contudo, torna-se imprescindível a condução de ensaios clínicos controlados e randomizados adicionais aos realizados neste estudo com o intuito de elucidar os mecanismos de ação dos efeitos observados e a dose benéfica para a utilização na terapêutica coadjuvante de diferentes tipos e estadiamentos do câncer.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- Adachi Y, Ishii T, Ikeda Y, Hoshino A, Tamura H, Aketagawa J, *et al.* Characterization of β -glucan recognition site on C-type lectin, Dectin-1, *Infection and Immunity* 2004; 4159-4171.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Informe Técnico nº 6, de 31 de janeiro de 2003. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/alimentos/informes/06_310103.htm> Acesso em: 04 de setembro de 2005.
- Amazonas MALA. Importância do uso de cogumelos: aspectos nutricionais e medicinais. Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnológico 2002, p.143-161.
- Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CCJ, Plum F. Doenças Neoplásicas. Cecil Medicina Interna Básica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 1998. p.407-423.
- Balakrishnan B, Nair MC. Medicinal mushrooms. In: Nair MC. *Advances in Mushroom Biotechnology*, Jodhpur: Scientific Publishers, 1994, p.27-30.
- Barbisan LF, Barbisan ALTS, Moreira ELT, Salvadori DMF, Eira AF, Camargo JLV. *Agaricus blazei* (Himematsutake) does not alter the development of rat diethylnitrosamine-initiated hepatic preneoplastic foci. *Cancer Sci* 2003; 94: 188-192.
- Baxter YC, Waitzberg DL. Qualidade de vida do paciente oncológico. In: Waitzberg DL. *Dieta, nutrição e câncer*. São Paulo: Atheneu. 2004. p.573-80.
- Behall AM, Schofield DJ, Hallfrisch JG, Liljeberg-Elmståhl HGM. Consumption of both resistant starch and β -glucan improves postprandial plasma glucose and insulin in women. *Diabetes Care* 2006; 29: 976-81.
- Bin FC. Rastreamento para câncer colorretal. *Rev Assoc Med Bras* 2002; 48(4): 275-96.
- Boente PC, Brandão MR, Aguiar ER, Sampaio C. Terapia nutricional em pacientes oncológicos. *Rev Bras Nutr Clin* 1997; 12: 49-54.
- Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Mushrooms, tumors, and immunity: an update. *Exp Biol Med* 2004; 229(5): 393-406.
- Borchers AT, Stern JS, Hackman RM, Keen CL, Gershwin ME. Mushroom, tumors, and immunity. *PSEBM* 1999; 221(4): 281-293.
- Borges VC. Impacto dos alimentos funcionais para a saúde. *Revista Nutrição em Pauta* 2001. p.15-17.
- Bourdon I, Yokoyama W, Davis P, Hudson C, Backus R, Richter D, *et al.* Postprandial lipid, glucose, insulin, and cholecystokinin responses in men fed barley pasta enriched with β -glucan. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 55-63.

Bower JE. Prevalence and causes of fatigue after cancer treatment: the next generation of research. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(33): 8280-82.

Braaten JT, Wood PJ, Scott FW, Riedel KD, Poste LM, Collins MW. Oat gum lowers glucose and insulin after an oral glucose load. *Am J Clin Nutr* 1991; 53(6): 1425-30.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Falando sobre câncer de intestino/ Instituto Nacional de Câncer. Sociedade Brasileira de Coloproctologia. Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn. Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva. Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva. Sociedade Brasileira de Cancerologia. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Rio de Janeiro: INCA, 2003. 36p: il.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2005: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2004. 94p: il.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2005. 94p: il.

Breene WM. Nutritional and medicinal value of speciality mushrooms. *J Food Project* 1990; 53(10): 883-94.

Brown GD, Gordon S. A new receptor to β -glucans. *Nature* 2001; 413:36-7.

Brown GD, Gordon S. Fungal β -glucans and mammalian immunity. *Immunity* 2003; 19: 311-15.

Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348(17): 1625-38.

Campos ACL, Matias JEF. Etiologia da desnutrição do câncer. In: Waitzberg DL: *Dieta, Nutrição e Câncer*. São Paulo: Editora Atheneu, 2004, p.357-61.

Câncer no Brasil: presente e futuro. *Rev Assoc Med Bras* 2004; 50(1): 1-1.

Catalani LA, Kang EMS, Dias MCG, Maculevicius J. Fibras alimentares. *Rev Bras Nutr Clin* 2003; 18(4): 178-82.

Cavallero A, Empillit S, Brighenti F, Stanca AM. High (1 \rightarrow 3,1 \rightarrow 4)- β -glucan barley fractions in bread making and their effects on human glycemic response. *Journal of Cereal Science* 2002; 36: 59-66.

Chang R. Functional properties of edible mushrooms. *Nutrition Reviews* 1996; 54(11Pt2): 91S-3S.

Chu KKW, Ho SSS, Chow AHL. *Coriolus versicolor*: a medicinal mushroom with promising immunotherapeutic values. *Journal of Clinical Pharmacology* 2002; 42:976-984.

Correia MITD, Cabral ELB. Imunonutrição. In: Neto FT. *Nutrição Clínica* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, p.427-430.

Craig WJ. Health-promoting properties of common herbs. *American Journal of Clinical Nutrition* 1999; 70(3 Suppl): 491S-9S.

Daba AS and Ezeronye OU. Anticancer effect of polysaccharides isolated from higher basidiomycetes mushrooms. *African Journal of Biotechnology* 2003; 2(12): 672-8.

David CM, Kortebea E, Fonte JCM, Ribeiro P, Rocha RGA. *Terapia nutricional no paciente grave*. Ed. Revinter. 2001.

Delmanto RD, Lima PLA, Sugui MM, Eira AF, Salvadori DMF, Speit G, *et al.* Antimutagenic effect of *Agaricus blazei* Murril mushroom on the genotoxicity induced by cyclophosphamide. *Mutat. Res.* 2001; 496(1-2): 15-21.

Dias MCG. Câncer. In.: Cuppari, L. *Nutrição Clínica no Adulto*. São Paulo: Manole; 2002. p.223-34.

Dias ES, Abe C, Schwan RF. Truths and myths about the mushroom *Agaricus blazei*. *Sci. Agric.* 2004; 61(5): 545-9.

Didukh MY, Wasser SP, Nevo E. Medicinal value of species of the family *Agaricaceae* cohn (higher basidiomycetes and future perspectives. *International Journal of Medicinal Mushrooms* 2003; 5(2): 133-52.

Dolby V. Na extract from maitake mushroom is an important anti-cancer. *Better Nutrition* 1997; 59(8): 38.

Dong Q, Yao J, Yang X. and Fang J. Structural characterization of a water soluble β -D-glucan from fruit bodies of *Agaricus blazei* Murr. *Carbohydrate research* 2002; 337: 1417-21.

Forones, NM. Câncer gástrico. *Revista Sinopse de Gastroenterologia* 1999, ano 03, n.01.

Fortes RC. Alimentos prebióticos: efeitos bifidogênicos dos frutooligossacarídeos e da inulina no organismo humano. *Rev Soc Bras Farm Hosp* 2006; 2(9): 16-22.

Fortes RC. Os frutooligossacarídeos, a inulina e suas implicações na indústria de alimentos. *Rev Nutr Bras* 2005; 4(1): 52-61.

Fortes RC, Novaes MRCG. Efeitos da suplementação dietética com cogumelos *Agaricales* e outros fungos medicinais na terapia contra o câncer. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2006; 52(4): 363-71.

Fortes RC, Novaes MRCG, editors. Gastrointestinal alterations after three months of nutritional supplementation with *Agaricus sylvaticus* mushroom in patients with adenocarcinoma of gross intestine. Proceedings of the I World Congress of Public Health Nutrition/ VII National Congress of the Spanish Society of Community Nutrition and Public Health Nutrition; 2006 September 28-30; Barcelona, Spain: NS 2006.

Fortes RC, Novaes MRCG, editors. Hematological profile of patients of colorectal cancer submitted to dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* mushroom after six-month treatment. Proceedings of the I World Congress of Public Health Nutrition/ VII National Congress of the Spanish Society of Community Nutrition. Public Health Nutrition; 2006 September 28-30; Barcelona, Spain: NS 2006.

Fortes RC, Novaes MRCG, editors. Quality of life during dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* in patients with adenocarcinoma of gross intestine in post-surgical chemotherapy treatment. Proceedings of the I World Congress of Public Health Nutrition/ VII National Congress of the Spanish Society of Community Nutrition and Public Health Nutrition; 2006 September 28-30; Barcelona, Spain: NS 2006.

Fortes RC, Novaes MRCG, editors. The impact of dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* on immune function of post-surgical patients with colorectal cancer: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. Proceedings of the I World Congress of Public Health Nutrition/ VII National Congress of the Spanish Society of Community Nutrition. Public Health Nutrition; 2006 September 28-30; Barcelona, Spain: NS 2006.

Fortes RC, Recôva VL, Melo AL, Novaes MRCG. Hábitos dietéticos de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória em um hospital público do distrito federal: um estudo transversal descritivo. Rev Bras Cancerol. In press 2007.

Fortes RC, Taveira VC, Novaes MRCG. The immunomodulator role of β -D-glucans as co-adjuvant for cancer therapy. Rev Bras Nutr Clin 2006; 21(2):163-8.

Freeza EE, Warchtel MS, Chiriva-Internati M. Influence of obesity on the risk of developing colon cancer. Gut 2006; 55: 285-91.

Ganry O, Boche T. Prevention practices and cancer screening among general practitioners in Picardy, France. Public Health 2005; 119(1): 1023-30.

Gao Y, Zhou S, Huang M, Xu A. Antibacterial and antiviral value of the genus *Ganoderma* P. Karst. Species (Aphyllorphoromycetidae). International Journal of Medicinal Mushrooms 2003; 5(3): 235-46.

Garófolo A, Avesani CM, Camargo KG, Barros ME, Silva SRJ, Taddei JAAC, *et al.* Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. Revista Nutr. Campinas 2004; 17(4): 491-505.

Gescher AJ, Sharma RA, Steward WP. Cancer chemoprevention by dietary constituents: a tale of failure and promise. Lancet Oncol 2001; 2(6): 371-79.

- Giovanucci E. Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. *J Nutr* 2001; 131(11 Suppl): 3109S-20S.
- Gray AM, Flatt PR. Insulin-releasing and insulin-like activity of *Agaricus campestris* (mushroom). *Journal Endocrinology* 1998; 157(2): 259-66.
- Grube BJ, Eng ET, Kao YC, Kwon A, Chen S. White button mushroom phytochemicals inhibit aromatase activity and breast cancer cell proliferation. *Journal of Nutrition* 2001, 131(12): 3288-3293.
- Halpern A, Mancini MC. Obesidade, hiperinsulinismo e câncer. In: Waitzberg DL. *Dieta, nutrição e câncer*. São Paulo: Atheneu; 2004: 734-38.
- Harada T, Miura N, Adachi Y, Nakajima M, Yadomae, T and Ohno N. Effect of SSG, 1,3- β -D-glucan from *Sparassis crispa* on the hematopoietic response in cyclophosphamide induce leukopenic mice. *Biol. Pharm. Bull* 2002; 25(7): 931-9.
- Hashimoto T, Nonaka Y, Minato K, Kawakami S, Mizuno M, Fukuda I, *et al.* Suppressive effect of polysaccharides from edible and medicinal mushrooms, *Lentinus edodes* and *Agaricus blazei* on the expression of cytochrome P450s in mice. *Biosci. Biotechnol. Biochem* 2002; 66(7): 1610-14
- Heo M, Allison DB, Fontaine KR. Overweight, obesity, and colorectal cancer screening: disparity between men and women. *BMC Public Health* 2004; 4: 53.
- Heys SD, Gough DB, Eremin O. Is nutritional support in patients with cancer undergoing surgery beneficial? *Eur J Sur Onco* 1996; 22(3): 297-7.
- Ho JC, Sze SC, Shen WZ, Liu WK. Mitogenic activity of edible mushrooms lectins. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1671 (1-3): 09-17.
- Hong F, Yan J, Baran JT, Allendorf DJ, Hansen RD, Ostroff GR, *et al.* Mechanism by which orally administered β -1-3-glucans enhance the tumoricidal activity of antitumor monoclonal antibodies in murine tumor models. *The Journal of Immunology* 2004; 173: 797-806.
- Hwang H-J, Kim S-W, Lim J-M, Joo J-H, Kim H-O, Kim H-M, *et al.* Hypoglycemic effect of crude exopolysaccharides produced by a medicinal mushroom *Phellinus baumii* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sciences* 2005; 76: 3069-80.
- Ikeda H, Chamoto K, Tsuji T, Suzuki Y, Wakita D, Takeshima T, *et al.* The critical role of tipe-1 innate and acquired immunity in tumor immunotherapy. *Cancer Sci* 2004; 94(9): 697-703.
- Ileyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M. Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically patients? A systematic review of theevidence. *JAMA* 2001; 286(8): 944-53.

Instituto Nacional de Câncer. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 1999. Rio de Janeiro. 2000.

Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro. 2005.

Júnior JF. *Agaricus* – cogumelo brasileiro com alguns efeitos anti-câncer. J. Biomolec. Med. Free Rad. 1999; v. 5, n.2.

Júnior JOO, Martins IMSM. Dor oncológica. In: Ikemori EHA, Oliveira T, editors. Nutrição em oncologia. São Paulo: Marina e Tecmedd, 2003. p.376-401.

Kawagishi H, Shimada A, Shirai R, Okamoto K, Ojima F, Sakamoto H, *et al.* Erinacines A, B, C, strong stimulators of nerve growth factor synthesis, from the mycelia of *Herichium erinaceum*. Tetrahedron Letters 1994; 35(10): 1569-72.

Kern KA, Norton JA . Cancer cachexia. J Parenteral Enteral Nutr 1998; 12(3): 286-98.

Kidd PM. The use of mushroom glucans and proteoglycans in cancer treatment. Altern Med Rev 2000; 5(1): 4-27.

Kim Y-I. Diet, lifestyle, and colorectal cancer: is hyperinsulinemia the missing link? Nutrition Reviews 1998; 56(9): 275-9.

Kleiwächter P, Luhmann U, Schlegel B, Heinze S, Haltl A, Kiet TT, Grape U. New fasciculol-type triterpene compounds from *Hypholoma fasciculare*. J Basic Microbiol 1999; 39(5-6): 345-349.

Kligerman J. Estimativas sobre incidência e mortalidade por câncer no Brasil – 2001. Revista Brasileira de Cancerologia 2001. 47(2): 111-4.

Kodama N, Komuta K, Nanba H. Can maitake MD-fraction and cancer patients? Altern Med Rev 2002; 7(3): 236-9.

Kodama N, Komuta K, Sakal N, Nanba H. Effects of D-fraction, a polysaccharide from *Grifola frondosa* on tumor growth involves activation of NK cells. Biol Pharm Bull 2002; 25(12): 1647-50.

Kuo YC, Huang YL, Chen CC, Lin YL, Chuang KA, Tsai WJ. Cell cycle progression and cytokine gene expression of human peripheral blood mononuclear cells modulated by *Agaricus blazei*. Journal Lab Clin Méd 2002; 140(3): 176-187.

Lagra F, Karastergiou K, Delithanasis I, Koutsika E, Katsikas I, Papadopoulou-Zekeridou P. Obesity and colorectal cancer. Tech Coloproctol 2004; 8(1 Suppl): 161S-163S.

Lagstein NH, Norton JA. Mechanisms of cancer cachexia. Hematol/Oncol Clin Nutr Am 1991; 5(1): 103-23.

- Lee YL, Kim HJ, Lee MS, Kim JM, Han JS, Hong EK, *et al.* Oral administration of *Agaricus blazei* (H1 Strain) inhibited tumor growth in sarcoma 180 inoculation model. *Exp. Anim* 2003; 52(5): 371-5.
- Leite AB, Silva HF, Nogueira OL. Trombocitemia essencial. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2001; 23(1): 49-51.
- Liao ML, Zhao JM. The II stage clinical tests of PSP in the treatment of lung cancer. In.: Yang QY, Kwok CY. *Proceedings of PSP International Symposium*. Shanghai, China: Fudan University Press, 1993, p.243-256.
- Lindequist U, Niedermeyer THJ, Jülich W-D. The pharmacological potential of mushrooms. *eCAM* 2005; 2(3): 285-99.
- Lourenço MTC, Costa CL. Aspectos psicossociais do paciente com câncer. In: Ikemori EHA, Oliveira T, editors. *Nutrição em oncologia*. São Paulo: Marina e Tecmedd, 2003. p.369-74.
- Mainous MR, Deitch E. Nutrition and infection. *Surg Clin North Am* 1994; 74(3): 659-76.
- Martignoni MC, Kunze P, Friess H. Cancer cachexia. *Molecular cancer* 2003; 2: 36.
- Matthys P, Billiau A. Cytokines and cachexia. *Nutrition* 1997; 13(9): 763-769.
- Mdachi SJM, Nkunya MHH, Nyigo VA, Urasa IT. Amino acid composition of some Tanzanian wild mushrooms. *Food Chemistry* 2004; 86(2): 179-82.
- Méier R, Steuerwald M, Waitzberg DL. Imunonutrição e câncer. In.: Waitzberg DL: *Nutrição e Câncer*. São Paulo: Atheneu, 2004, p. 630-35.
- Miles PC, Chang ST. *Mushroom biology: concise basics and current developments*. Singapore World Scientific 1997.
- Mizuno T. A development of antitumor polysaccharides from mushroom fungi foods food ingredients. *J Jpa* 1996; 167: 69-85.
- Mizuno M, Morimoto M, Minato K, Tsuchida H. Polysaccharides from *Agaricus blazei* stimulate lymphocyte T-cell subsets in mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 1998. 62(3): 434-7.
- Mizuno T, Saito H, Nishitoba T, Kawagishi H. Antitumor-active substances from mushrooms. *Food Rev Int* 1995; 11(1): 23-61.
- Mizuno T, Zhuang C. "Maitake *Grifola frondosa*, pharmacological effects". *Food Reviews International* 1995; 11(1): 135-49.
- Monro JA. Treatment of cancer with mushroom products. *Archives of Environmental Health* 2003; 58(8): 533-7.

Montagnini AL, Perini MV. Alterações metabólicas do câncer. In.: Ikemori EHA, Oliveira T, editores. Nutrição em oncologia. São Paulo: Editora Marina e Tecmedd; 2003. p. 35-44.

Nagorcen D, Scheibengogen C, Marincola FM, Lestch A and Keilholz U. Natural T cell immunity against cancer. *Clinical Cancer Research* 2003; 09(1):4296-4303.

Nakazato H, Koike A, Saji S, Ogawa N, Sakamoto J. Efficacy of immunochemotherapy as adjuvant treatment after curative resection of gastric cancer. *Lancet* 1994; 343(8906): 1122-26.

Novaes MRCG, Beal FL. Suporte nutricional com arginina: perspectivas terapêuticas em portadores de câncer. *Rev Soc Bras Farm Hosp* 2003; 1: 14-19.

Novaes MRCG, Fortes RC. Efeitos antitumorais de cogumelos comestíveis da família *agaricaceae*. *Revista Nutrição Brasil* 2005; 4(4): 207-17.

Novaes MRCG, Fortes RC, Garcez LC. Cogumelos comestíveis da família *Agaricaceae*: aspectos nutricionais e atividade farmacológica no câncer. *Rev Soc Bras Farm Hosp* 2004; 2(5): 15-20.

Novaes MRG, Garcez LCG, Melo A, Recova V. Effects of administration of *Agaricus sylvaticus* fungi on hematological and immunological systems of rats with walker-256 carcinoma. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2004; 18(1 Suppl):125S-29S.

Novaes MRCG, Lima ABM. Efeitos da suplementação dietética com L-arginina no paciente oncológico. Uma revisão da literatura. *Archivos Latino Americanos de Nutricion* 1999; 49(4): 301-8.

Novaes MRCG, Lima LAM, Ribeiro JEG, Magalhães AV, Sousa MV, Morhy L. Efeitos farmacológicos da suplementação dietética com arginina a 6% em tumores experimentais. *Revista de Metabolismo e Nutrição* 2003; 7(2): 230-236.

Novaes MRCG, Novaes LCG. Fármaco-nutrientes em cogumelos comestíveis *Agaricales* e outros basidiomicetos. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica* 2005; 20(3): 181-7.

Novaes MRCG, Fortes RC, editors. Alterations on the metabolism of lipids in post-surgery patients with colorectal cancer supplemented with fungus *Agaricus sylvaticus*. *Proceedings of the 27th International Congress of ESPEN and Clinical Nutrition*; 2005 Aug 27-30; Brussels, Belgium: Elsevier 2005.

Novaes MRCG, Fortes RC, editors. Effects of nutritional supplementation with *Agaricus sylvaticus* (Cogumelo do Sol) in post-surgery patients with adenocarcinoma of gross intestine. *Proceedings of the 27th International Congress of ESPEN and Clinical Nutrition*; 2005 Aug 27-30; Brussels, Belgium: Elsevier 2005.

Novaes MRCG, Novaes LCG, editors. Evaluation of acute toxicity of edible mushroom *Agaricus sylvaticus* on rats. *Proceedings of the 27th International Congress of ESPEN and Clinical Nutrition*; 2005 Aug 27-30; Brussels, Belgium: Elsevier 2005.

- Ohno N, Adachi Y, Suzuki I, Sato K, Oikawa S, Yadomae T. Characterization of the antitumor glucan obtained from liquid-cultured *Grifola frondosa*. Chem Pharm Bull 1986; 34(4): 1709-15.
- Ohno N, Hayashi M, Lino K, Suzuki I, Oikawa S, Sato K, *et al.* Effect of glucans on the antitumor activity of grifolan. Chem Pharm Bull 1986; 34(5): 2149-54.
- Oka M, Hazama S, Suzuki M, Wang F, Wadamori K, Iizuka N, *et al.* *In vitro* and *in vivo* analyses of human leucocyte binding the antitumor polysaccharide lentinan. Int. J. Immunopharmacology 1996;18(3): 211-16.
- Otake S, Takeda H, Suzuki Y, Fukui T, Watanabe S, Ishihama K, *et al.* Association of visceral fat accumulation and plasma adiponectin with colorectal adenoma: evidence for participation of insulin resistance. Clin Cancer Res 2005; 11(10): 3642-46.
- Ouden M, Ubachs JMH, Stoot JEGM, Wersch JWJ. Whole blood cell counts and leucocyte differentials in patients with benign or malignant ovarian tumors. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 1997; 72(1): 73-7.
- Pai SH, Jong SC, Lo DW. Uses of mushrooms. Bioindustry 1990; 1: 126-31.
- Pelosi L, Imai T, Chanzi H, Heux L, Buhler E, Bulone V. Structural and morphological diversity of (1-3)- β -D-glucans synthesized *in vitro* by enzymes from *Saprolegnia monoica*: comparison with a corresponding *in vitro* product from blackberry (*Rubus fruticosus*). Biochemistry 2003; 42(20): 6264-74.
- Pinho MSL; Ferreira LC; Brigo MJK; Pereira Filho A; Wengerkievicz A; Ponath A; *et al.* Incidência do câncer colorretal na regional de saúde de Joinville (SC). Rev bras Coloproct, 2003; 23(2): 73-76.
- Pinho NB, Pacheco SA, Baluz KG, Oliveira AGL. Terapia nutricional e câncer. In: Pinho *et al.* Manual de Nutrição Oncológica: Bases Clínicas. São Paulo: Atheneu, 2004, p.177-86.
- Poutsiaka DD, Mengozzi M, Vannier E, Sinha B, Dinarello CA. Cross-Linking of the β -glucan receptor on human monocytes results in interleukin-1 receptor antagonist but not interleukin-1 production. Blood 2003; 82(12): 3695-3700.
- Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial para Coleta de Sangue Venoso. 1ª edição. São Paulo. 2005: 01-76.
- Riboli E, Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. American Journal of Clinical Nutrition 2003; 78(3 Suppl):559S-69S.
- Rice PJ, Lockhart PE, Barker LA, Adams EL, Enley HE, Williams DL. Pharmacokinetics of fungal (1-3)- β -D-glucans following intravenous administration in rats. International Immunopharmacology 2004; 4:1209-15.

Rickard *et al.* Advances in nutrition care of children with neoplastic disease: a review of treatment, research, and application. *Continuing Education* 1986; 86(12): 106-176.

Rivadeneira DE, Evoy D, Fahey III TJ, Liemberman MD, Daly JM. Nutritional support of the cancer patient. *CA Cancer J Clin* 1998; 48(2): 69-80.

Roynette CE, Calder PC, Dupertuis YM, Pichard C. n-3 Polyunsaturated fatty acids and colon cancer prevention. *Clinical Nutrition* 2004; 23(2): 139-51.

Saad-Hossne R, Prado RG, Bakonyi Neto A, Lopes PS, Nascimento SM, Santos CRV, *et al.* Estudo retrospectivo de pacientes portadores de câncer colorretal atendidos na Faculdade de Medicina de Botucatu no período de 2000-2003. *Rev Bras Coloproct*, 2005; 251: 31-37.

Santos HS. Terapêutica nutricional para constipação intestinal em pacientes oncológicos com doença avançada em uso de opiáceos: revisão. *Rev Bras Cancerol* 2002; 48(2): 263-9.

Schieri R, Everhart JE, Mendonça GAS. Diet and mortality from common cancers in Brazil: an ecological study. *Cad. Saúde Pública* 1996; 12(1): 53-9.

Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Assistência hospitalar no SUS: 1995-1999. Brasília. 2000.

Seo S-Y, Sharma VK, Sharma N. Mushroom *tyrosinase*: recent prospects. *J. Agric. Food Chem.* 2003, 51(10): 2837-53.

Shimizu S, Kitada H, Yokota H, Yamakawa J, Murayama T, Izumi H, *et al.* Activation of the alternative complement pathway by *Agaricus blazei* Murril. *Phytomedicine* 2002; 9(6): 536-45.

Silva MPN. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. *Rev Bras Cancerol* 2006: 521: 59-77.

Skubitz KM. Glutamine as a potential treatment for the prevention of chemotherapy – induced mucositis. *J Infus Chemother* 1994; 4: 64-7.

Slattery ML, Curtin KP, Edwards SL, Schaffer DM. Plant foods, fiber, and retal cancer. *Journal of Clinical Nutrition* 2004; 79(2): 274-281.

Soares EC, Câmara R. Imunomoduladores nutricionais em neoplasias. *Rev Hops Clin Fac Med* 1993, 48(6): 261-3.

Sorimachi K, Akimoto K, Ikehara Y, Inafuku K, Okubo A, Yamazaki S. Secretion of TNF- α , IL-8 and nitric oxide by macrophages activated with *Agaricus blazei* Murril fraction *in vitro*. *Cell structure and function* 2001; 26: 103-8.

Stamets P, Yao CDW. Mycomedicinals: an information booklet on medicinal mushrooms. Olympia: MycoMedia, 1998.

Strasser F, Bruera ED. Update on anorexia and cachexia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 16(3): 589-616.

Sullivan R, Smith JE, Rowan NJ. Medicinal mushrooms and cancer therapy. *Spring* 2006; 49(2): 159-70.

Takaku T, Kimura Y, Okuda H. Isolation of an antitumor compound from *Agaricus blazei* Murril and its mechanism of action. *J Nutr* 2001; 131: 1409-13.

Toews VD. Power your immunity with mushrooms. *Better Nutrition* 1999; 61(4): 58-60.

Torres HOG, Ferreira TRAS. Doente em câncer. In.: Neto FT. *Nutrição Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, p.394-399.

Tsang KW, Lam CL, Yan C, Mak JC, Ooi GC, Ho JC, *et al.* *Coriolus versicolor* polysaccharide peptide slows progression of advanced non-small cell lung cancer. *Respir Med*. 2003; 97(6): 618-24.

Urban AF, Uriarte AH. Princípios e cultivos de cogumelos pela técnica “Jun-Cao”. *Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnológico* 2002, p.50-83.

Urban AF. O cultivo de *Ganoderma lucidum* com “Juo-Cao”. *Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnológico* 2002, p. 115-130.

Urban A.F, Uriarte AH. Curso de cultivo de *Lentinus edodes* (shiitake) com “Juo-Cao”. *Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnológico*. 2002; p.84-105.

Veronesi R. Os cogumelos medicinais e seus comprovados feitos em inúmeras doenças humanas. *RBM* 2001; v.58, n.11.

Waitzberg DL. Câncer. In.: Waitzberg DL : *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. São Paulo: Atheneu, 2000, p.1381-1393.

Waitzberg DL. *Nutrição e Câncer*. *Revista Nutrição em Pauta* 2002. Ano x. n.56. p.32-40.

Waitzberg DL, Mazza RPJ, Alves CC. Conseqüências nutricionais do tratamento cirúrgico do trato gastrointestinal. In: Waitzberg DL: *Dieta, Nutrição e Câncer*. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 407-24.

Wang H, Ng TB. Isolation of a novel N-acetylglucosamine-specific lectin from fresh sclerotia of the edible mushroom *Pleurotus tuber-regium*. *Protein Expr Purif* 2003; 29(2): 156-160.

Wang R, Xu Y, Ji P, Wang X, John CH. Immune fx clinical trial of immune assist (a specific mixture de 6 medicinal mushroom extracts). *Recovery Biostructural Medicine – Biomedica* 2001.

Wasser SP. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Appl. Microbiol. Biotechnol* 2002; 60(3): 258-74.

Wasser SP, Weis AL. Medicinal properties of substances occurring in higher basidiomycetes mushrooms: current perspectives (review). *International Journal of Medicinal Mushrooms* 1999, 1: 31-62.

Willment JA, Gordon S, Brown GD. Characterization of the human β -glucan receptor and its alternatively spliced isoforms. *The journal of biological chemistry* 2001; 276 (47): 43818-23.

World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series 854. Geneva: WHO. 1995.

Wu AM, Wu JH, Herp A, Liu JH. Effect of polyvalencies of glycotopes on the binding of a lectin from the edible mushroom, *Agaricus bisporus*. *Biochem J* 2003; 371(Pt 2): 311-20.

Yang QY, Kwok CY. Proceedings of PSP International Symposium. Shanghai, China: Fudan University Press, 1993: 232-40.

Yeh SS, Schuster MW. Geriatric cachexia: the role of cytokines. *American Journal of Clinical Nutrition* 1999; 70(2): 183-197.

Yuan Z, He P, Cui J, Takeuchi H. Hypoglycemic effect of water-soluble polysaccharide from *Auricularia auricula-judae* Quel. on genetically diabetic KK-Ay mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 1998; 62(10): 1898-1903.

Zhao C, Sun H, Tong X, Qi Y. School of life science, wuhan university, wuhan city, hubei province, 430072, people's republic of china. *Biochem J* 2003; 374(Pt 2): 321-327.

ANEXOS

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO

ANEXO 01

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar da pesquisa sobre os efeitos da suplementação dietética com cogumelos comestíveis *Agaricaceae* em pacientes com câncer, associados à medicação tradicional, sob a responsabilidade da pesquisadora Renata Costa Fortes e Coordenado pela Profa. Maria Rita Carvalho Garbi Novaes.

Estudos científicos têm demonstrado que a utilização de cogumelos comestíveis na alimentação tem apresentado benefícios no processo de defesa do organismo.

A sua participação no projeto é voluntária, não interferindo nos cuidados hospitalares que serão recebidos.

Concordando em participar do estudo, será submetido a exames físicos e será avaliada a sua alimentação. Os exames de sangue que o seu médico solicitou e que constam de seu prontuário serão analisados pelo médico que o acompanha e pelos pesquisadores.

Os dados coletados em prontuário serão sigilosos e colhidos pelos pesquisadores. Todos os resultados dos exames poderão ser utilizados para elaboração de trabalhos científicos, publicados, porém não constarão a identificação ou dados do paciente.

Ao final do estudo, ficando demonstrado os benefícios do cogumelo, todos os pacientes que desejarem terão acesso ao seu uso, sob a orientação da nutricionista, pesquisadora do projeto.

Esclarecimentos a respeito da pesquisa poderão ser obtidos a qualquer momento. Os pacientes não receberão nenhuma recompensa financeira por participarem da pesquisa e a qualquer momento você poderá solicitar a sua saída, bastando informar ao pesquisador.

Os telefones das pesquisadoras para contato ou explicação de qualquer dúvida ou reclamação a respeito da pesquisa são: Nutricionista Renata Costa Fortes - 9213-2384 ou Prof^a. Maria Rita Carvalho Garbi Novaes - 3325-4983. Em caso de dúvidas sobre os direitos do paciente também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/SES/DF no telefone 3325-4955, onde o projeto foi registrado sob o número 051/2004.

Eu, _____, li e entendi todas as informações contidas nesta declaração e concordo em participar do projeto de pesquisa que avalia os efeitos da suplementação nutricional com cogumelos comestíveis *Agaricaceae* em pacientes com câncer.

Participante ou responsável e o Registro Geral (RG)

Pesquisadora principal

Brasília, _____ / _____ de _____.

FICHA DE AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

ANEXO 02**1. IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE**

Nome:		DN: ___ / ___ / _____	Idade:
		Sexo: <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Feminino	
Registro:	Ficha médica:		
RG:	CPF.:		
Responsável pelo paciente:			
Endereço:			
Telefones:			
Tipo de cirurgia:		Data da cirurgia:	
Tratamento pré-cirúrgico:	<input type="checkbox"/> QT	<input type="checkbox"/> RT	<input type="checkbox"/> Nenhum
Tratamento pós-cirúrgico:	<input type="checkbox"/> QT	<input type="checkbox"/> RT	<input type="checkbox"/> Nenhum
Classificação tumoral	T: N: M:	Estágio:	Dukes:
Observações:			

2. SITUAÇÃO ATUAL

() ☺

() ☹

() ☹

3. ANAMNESE ALIMENTAR

INGESTÃO ALIMENTAR EM RELAÇÃO AO HABITUAL

 Sem alterações Houve alterações

Se houve há quanto tempo: _____ dias.

Para que tipo de dieta:

 Dieta sólida em quantidade menor Dieta líquida completa Dieta zero (> 5 dias) Mudança persistente ≥ 30 dias

Observações: _____

SINTOMAS GASTROINTESTINAIS

 Disfagia Odinofagia Pirose Diarréia Distensão abdominal Dor abdominal Náuseas Constipação Plenitude pós-prandial Regurgitação Vômitos Flatulência Ausência de peças dentárias Dificuldade de mastigação Retenção de gases

Observações: _____

OUTROS SINTOMAS

Alergia alimentar

 Não Sim

Quais alimentos: _____

Reações: _____

Intolerância alimentar

 Não Sim

Quais alimentos: _____

Reações: _____

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

Ingere bebida alcoólica ?

 Não Sim

Há quanto tempo: _____ Frequência: _____

Observações: _____

Fuma ?

 Não Sim

Há quanto tempo: _____ Frequência: _____

Observações: _____

AValiação DO PADRÃO DE CONSUMO ALIMENTAR

GRUPO ALIMENTOS	FREQ.	QUANT.	PREP.	GRUPOS ALIMENTOS	FREQ.	QUAN.	PREP.
Leite/derivados				Doces e açúcar			
Carnes e ovos				Sucos			
Leguminosas				Café			
Cereais				Água			
Hortaliças				Frutas			
Gord. Animal				Mant./Marg.			
Óleo vegetal				Condimentos			
Conclusão:							

DIETA ALIMENTAR HABITUAL

Tipo de refeições/Horário/ Local	Alimentos	Quantidades (medida caseira)
Desjejum		
Colação		
Almoço		
Lanche		
Jantar		
Ceia		
Análise da dieta:		

4. DADOS ANTROPOMÉTRICOS

Idade				Altura			
Parâmetros	Data	Data	Data	Data	Data	Data	Data
Peso atual							
Peso ideal							
Peso usual							
% PA/PI							
% PA/PU							
%PU-PA/PU							
CB							
PCT							
CMB							
%CB							
%PCT							
%CMB							
BIO %gord							
ICA							
IMC							

CONCLUSÕES / OBSERVAÇÕES

Data	

5. DADOS LABORATORIAIS E OUTROS
--

Exames	Data	Data	Data	Data	Data	Data	Referência
GL							
UR							
CR							
BT							
BI							
BD							
TGO							
TGP							
LEU							
LINF							
CTL							
NE							
MO							
EO							
BA							
HG							
HT							
HM							
VCM							
HCM							
CHCM							
PLAQ							
PN TOTAIS							
ALB							
GLOB							
CT							
HDL							
LDL							
VLDL							
TG							
FE							
Fosf. Alc.							
Ác. Úrico							
Ig A							
Ig G							
Ig M							
Volume							
Clearance							
Creatinúria							
Proteinúria							
BN							
PA							

Observações

Data	Data	Data
Data	Data	Data
Data	Data	Data

6. MEDICAÇÃO ATUAL (COMENTÁRIOS)

7. DIAGNÓSTICO MÉDICO

8. DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL

9. SITUAÇÃO FINAL 😊 😐 ☹️**10. SUPLEMENTAÇÃO COM COGUMELO COMESTÍVEL *AGARICACEAE***

Via: Oral Início: ___/___/___ Término: ___/___/___ Quantidade: _____ comprimidos/dia