



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

FABIANA PEÇANHA VALADARES

**EFEITOS DOS FUNGOS *AGARICUS SYLVATICUS* EM
PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA**

BRASÍLIA

2010

FABIANA PEÇANHA VALADARES

**EFEITOS DOS FUNGOS *AGARICUS SYLVATICUS* EM
PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA**

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 Dr^a Mariã Rita C. Garbi Novaes

BRASÍLIA

2010

FICHA CATALOGRÁFICA:

Valadares. Fabiana Peçanha.

Efeitos dos fungos *Agaricus sylvaticus* em pacientes com câncer de mama/Fabiana Peçanha Valadares. - Brasília. Distrito Federal. 2010.

158 f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de Brasília. Faculdade de Ciências da Saúde. Departamento de Nutrição. 2010.

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

1. *Agaricus sylvaticus* 2. *Agaricaceae* 3. Alterações hematológicas 4. Sistema imunológico 6. Estado nutricional 7.Efeitos colaterais da quimioterapia 8. Câncer de mama. I. Fítulo.

BANCA EXAMINADORA

PRESIDENTE: Prof Dr^a Maria Rita Carvalho Garbi Novaes

Universidade de Brasília

2º MEMBRO: Prof. Dr. Sandro Percário

Universidades Federal do Pará

3º MEMBRO: Prof^o Dr^a Sandra Fernandes Arruda

Universidade de Brasília

4º MEMBRO: Prof^o Dr^a Karin Eleonora Savio de Oliveira

Universidade de Brasília

*A todas as mulheres com câncer de
mama que lutam por suas vidas e
famílias com tanta coragem*

Dedico

MINHA GRATIDÃO

- A Deus, por estar comigo em todo tempo e por ter me amado com amor eterno;
- Ao meu doce e amado marido Diego, por todo amor, compreensão e dedicação dia e noite;
- À minha mãe, Margarida, por seu amor e cuidado incondicional;
- Ao meu pai, Antônio, por seu amor, incentivo e apoio a esse projeto;
- A minha família e amigos por me incentivar em todo tempo;
- À minha orientadora, Prof^a Dr^a Maria Rita Carvalho Garbi Novaes, pela compreensão em momentos difíceis e pelas críticas fundamentais para a realização deste trabalho;
- Às futuras médicas Daniella Gonçalves, Mariana Reis e Marília Menezes por terem contribuído com a coleta de dados, pelo auxílio na pesquisa e pelos momentos inesquecíveis de troca vividos.
- Às minhas amigas Ana Bastos, "Almofadinhas", Ingrid Dourado, Karoline Sthar, Liliane e Priscila Varanda, Najara Ferretti, Regiane Vicente e Vanessa Cardoso por ser minha família quando estava longe de casa;
- Aos membros da banca de Defesa: Prof. Dr. Sandro Percário, Prof^a Dr^a Sandra Fernandes Arruda e Prof^a Dr^a Karin Eleonora Sávio de Oliveira por aceitarem o meu convite;
- Aos servidores e direção do Hospital de Base do Distrito Federal por permitirem que o trabalho fosse realizado no Ambulatório de Oncologia;
- A todos aqueles que, de modo direto ou indireto, contribuíram para a realização deste trabalho, o meu imenso e mais sincero: **MUITO OBRIGADA!**

“Quando o SENHOR restaurou a sorte de Sião, ficamos como quem sonha. Então, a nossa boca se encheu de riso, e a nossa língua, de júbilo; então, entre as nações se dizia: Grandes coisas o SENHOR tem feito por eles. Com efeito, grandes coisas fez o SENHOR por nós; por isso, estamos alegres. Restaura, SENHOR, a nossa sorte, como as torrentes no Neguebe. Os que com lágrimas semeiam com júbilo ceifarão. Quem sai andando e chorando, enquanto semeia, voltará com júbilo, trazendo os seus feixes.”

Salmos 126

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS E QUADROS.....	viii
RESUMO.....	x
ABSTRACT.....	xi
1 INTRODUÇÃO.....	01
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	06
2.1 Introdução.....	07
2.1.1 Desenvolvimento do câncer de mama.....	09
2.1.2 Tipos de câncer de mama e estadiamento.....	u
2.1.3 Uso da quimioterapia no tratamento de câncer de mama.....	12
2.1.3.1 Quimioterapia.....	13
2-1-4 Cogumelos Agaricaceae.....	18
2.1.4.1 Substâncias bioativas dos cogumelos Agaricaceae.....	19
2.1.4.1.1 Lectina.....	19
2.1.4.1.2 Glucanas.....	19
2.1.4.1.3 Proteoglicanas.....	22
2.1.4.1.4 Ergosterol.....	22
2.1.4.1.5 Arginina.....	23
2.1.4.2 Cogumelos: aspectos nutricionais.....	26
2.2 ARTIGO DE REVISÃO: EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM FUNGOS AGARICALES E OUTROS BASIDIOMICETOS NO CÂNCER DE MAMA: MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS.....	29
Resumo.....	30
Abstract.....	3 j
2.2.1 Introdução.....	32
2.2.2 Substâncias bioativas encontradas em cogumelos Agaricales e outros fungos medicinais.....	^
2-2-3 Estudos experimentais com cogumelos Agaricales e outros fungos medicinais.....	34
2.2.4 Estudos clínicos em pacientes com câncer de mama com cogumelos Agaricales e outros fungos medicinais.....	38
2.2.5 Conclusão.....	40
2.2.6 Referências.....	41
3 OBJETIVOS.....	53
3-1 Objetivo geral.....	54
3-2 Objetivos específicos.....	54

4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	55
4.1	Tipo de estudo.....	56
4.2	Delimitação do Universo.....	56
4.3	Causuística.....	57
4.4	Origem do cogumelo <i>Agaricus Sylvaticus</i>	58
4.5	Forma e período de suplementação do <i>Agaricus Sylvaticus</i>	58
4.6	Evolução clínica.....	59
4.7	CrITÉrios de avaliação nutricional.....	60
4.8	Avaliação bioquímica, hematológica, imunológica e parâmetros clínicos.....	62
4.9	Estudo piloto.....	63
4.10	Análise estatística.....	63
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	61
5.1	ARTIGO ORIGINAL: EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM FUNGO AGARICUS SYLVATICUS NO ESTADO NUTRICIONAL E NA DIMINUIÇÃO DOS SINTOMAS CAUSADOS PELA QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA.....	65
	Resumo.....	67
	Abstract.....	68
5.1.1	Introdução.....	69
5.1.2	Materiais e métodos.....	71
5.1.2.1	Metodologia de estudo.....	71
5.1.2.2	Amostra.....	71
5.1.2.3	Extrato com cogumelo <i>Agaricus Sylvaticus</i>	72
5.1.2.4	Evolução clínica.....	72
5.1.2.5	Análise estatística.....	73
5.1.3	Resultados.....	74
5.1.4	Discussão.....	82
5.1.5	Conclusão.....	92
5.1.6	Referências.....	93
5.2	ARTIGO ORIGINAL: EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM FUNGO AGARICUS SYLVATICUS SOBRE O SISTEMA HEMATOLÓGICO E IMUNOLÓGICO DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA EM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO.....	99
	Resumo.....	100
	Abstract.....	101
5.2.1	Introdução.....	102

5.2.2	Materiais e Métodos.....	103
5.2.2.1	Metodologia do estudo.....	103
5.2.2.2	Amostra.....	104
5.2.2.3	Extrato com cogumelo <i>Agaricus sylvaticus</i>	104
5.2.2.4	Evolução clínica.....	105
5.2.2.5	Análise estatística.....	106
5.2.3	Resultados.....	106
5.2.3.1	Resultados das pacientes com três ciclos de Quimioterapia.....	107
5.2.3.2	Resultados das pacientes com seis ciclos de Quimioterapia.....	111
5.2.4	Discussões.....	115
5-2.5	Conclusão.....	122
5-2.6	Referências.....	123
53	RESULTADOS E DISCUSSÃO: RESUMO ACEITO NO 16th WORLD CONGRESS OF BASIC AND CLINICAL PHARMACOLOGY COPENHAGEN. DENMARK. 17-23 JULY 2010.....	128
5-4	RESULTADOS E DISCUSSÃO: RESUMO (ABSTRACTS) ACEITO NO 13th BIENNIAL MEETING OF THE INTERNATIONAL GYNECOLOGIC CANCER SOCIETY (IGCS) PRAGA. REPUBLICA THECA. OUTUBRO 23-26, 2010	132
6	CONCLUSÃO.....	136
	REFERÊNCIAS.....	138
	ANEXOS	150

LISTA DE TABELAS E QUADROS

REVISÃO DA LITERATURA

Quadro 1 Classificação dos agentes quimioterápicos segundo seu mecanismo de ação.....	16
Quadro 2 Substâncias com propriedades farmacológicas presentes em cogumelos Agaricaceae.....	23
Quadro 3 Composição nutricional de algumas espécies de cogumelos Agaricaceae... 24	

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM FUNGOS *AGARICALES* E OUTROS BASIDIOMICETOS NO CÂNCER DE MAMA: MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Quadro 1 Benefícios e prováveis mecanismos de ação de algumas substâncias ^ moduladoras presentes nos cogumelos.....	
Tabela 1 Efeitos imunomoduladores dos cogumelos Agaricales e outros fungos medicinais no câncer de mama: estudos em animais e <i>in vitro</i>	35
Tabela 2 Estudos clínicos em pacientes com câncer de mama em uso de cogumelos Agaricales e outros basidiomicetos, como tratamento coadjuvante.....	36

RESULTADOS E DISCUSSÃO: ARTIGOS ORIGINAIS

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM FUNGO *AGARICUS SYLVATICUS* NO ESTADO NUTRICIONAL E NA DIMINUIÇÃO DOS SINTOMAS CAUSADOS PELA QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA

Tabela 1 Características de saúde das pacientes com câncer de mama.....	72
Tabela 2 Características sócio- demográficas e hábitos de vida das pacientes com câncer de mama.....	73
Tabela 3 Sintomas clínicos e gastrointestinais de pacientes com câncer de mama que receberam 3 ciclos de quimioterapia.....	75
Tabela 4 Sintomas clínicos e gastrointestinais de pacientes com câncer de mama que receberam 6 ciclos de quimioterapia.....	76
Tabela 5 Parâmetros nutricionais de pacientes com câncer de mama em três ou seis de tratamento quimioterápico com suplementação dietética com <i>Agaricus sylvaticus</i>	78

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM FUNGO AGARICUS SYLVATICUS SOBRE OS SISTEMAS HEMATOLÓGICO E IMUNOLÓGICO DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA EM TRATAMENTO QUIMIOETERÁPICO

Tabela 1	Resultados da série vermelha do hemograma para pacientes do grupo placebo e <i>Agaricus sylvaticus</i> com 3 ciclos de quimioterapia.....	105
Tabela 2	Resultados da série branca do hemograma para pacientes do grupo placebo e <i>Agaricus sylvaticus</i> com 3 ciclos de quimioterapia.....	105
Tabela 3	Resultados da série vermelha do hemograma para pacientes do grupo placebo e <i>Agaricus sylvaticus</i> com 6 ciclos de quimioterapia.....	110
Tabela 4	Resultados da série branca do hemograma para pacientes do grupo placebo e <i>Agaricus sylvaticus</i> com 6 ciclos de quimioterapia.....	110

RESUMO

Valadares FP. **Efeitos dos fungos *Agaricus sylvaticus* em pacientes com câncer de mama.**

2010. 158 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* nos parâmetros imunológicos, hematológicos nutricionais e as repercussões no sistema digestivo de pacientes com câncer de mama. O estudo constitui um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado. A amostra foi constituída de 46 mulheres, em estádios, **II** e **III**, alocados em de acordo com o número de ciclos de quimioterapia e tipo de suplementação: com *Agaricus sylvaticus* (2.1 g/dia) e placebo, durante o período de três e seis meses. Foram realizadas até seis avaliações de hemograma completo ao longo do tratamento, além da avaliação nutricional e clínica. Os resultados foram analisados pelos programas Microsoft Excel 2003 e R - versão 2.11.1 e, foram considerados significativos para um valor de $p < 0,05$. As alterações gastrointestinais foram avaliadas através de formulário-padrão e anamnese dirigida, 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, aumento significativo de hemoglobina, hematócrito, hemácias, e contagem de leucócitos, neutrófilos, linfócitos, contagem total de linfócitos, além de aumento do apetite e redução da constipação, diarreia, náuseas e vômitos, fatos não observados no grupo placebo. Os resultados sugerem que a suplementação com fungos *Agaricus sylvaticus* é capaz de promover benefícios nos sistemas hematológico, imunológico e digestivo, logo, na qualidade de vida de pacientes com câncer de mama.

Palavras-chave: Fungos *Agaricus sylvaticus*, sistema hematológico, sistema imunológico, sistema digestivo, qualidade de vida, câncer de mama.

ABSTRACT

Valadares FP. **Effects of Agaricus sylvaticus in patients with breast cancer.** 2010. 158 leaves. Dissertation [Master] - Nutrition Department. Science of Health School, University of Brasilia.

Agaricus sylvaticus fungi have been used as a dietary supplement in cancer patients due to their nutritional properties, pharmacological and medicinal. The aim of this study was to evaluate the effects of dietary supplementation with Agaricus sylvaticus in immunological parameters, haematological and nutritional effects on the digestive system of patients with breast cancer. The study is a randomized, double-blind, placebo-controlled study. The sample consisted of 46 women in stages II and III, allocated in accordance with the number of cycles of chemotherapy and type of supplementation: with Agaricus sylvaticus (2.1 g / day) or placebo during the three and six months. Six evaluations were made up of complete blood count during treatment, as well as nutritional assessment and clinical research. The results were analyzed by Microsoft Excel 2003 and R - version 2.11.1, and were considered significant for a value of $p < 0.05$. Gastrointestinal changes were evaluated using the standard form and anamnesis, results were analyzed descriptively, using Microsoft Excel 2003 and Epi Info 2004 for Windows, version 3.3.2. The study was conducted at the Hospital of the Federal District and the protocol was approved by the Ethics in Research of the Ministry⁷ of Health of Distrito Federal. In patients supplemented with Agaricus sylvaticus, it was observed significant increase in hemoglobin, hematocrit, hemoglobin, and leukocyte count, neutrophils, lymphocytes, total lymphocyte count, and increased appetite and reduction of constipation, diarrhea, nausea and vomiting, events not observed in the placebo group. The results suggest that supplementation with Agaricus sylvaticus is able to promote benefits systems hematological, immune and digestive systems, so the quality of life of patients with breast cancer.

Keywords: *Agaricus sylvaticus* fungus, hematological system, immune system, digestive system, quality of life, breast cancer.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O câncer representa importante causa de mortalidade e morbidade mundial. No Brasil o processo acelerado de industrialização e urbanização da sociedade trouxe impacto na dinâmica populacional, cultural e sanitária do país. Mudanças de estilos de vida da população refletiram-se no quadro de saúde do país, com o crescente aumento na prevalência de doenças e agravos não transmissíveis, entre as quais se destacam os diversos tipos de câncer (Brasil 2009).

O câncer de mama figura como o mais freqüente tipo de neoplasia em incidência e mortalidade, entre mulheres no Brasil e no mundo. É um tipo de câncer com bom prognóstico. No entanto, o diagnóstico no Brasil, ainda é feito de forma tardia, dificultando o tratamento e piorando o prognóstico das pacientes. Atualmente faz-se necessária a realização de pesquisas acerca de sua epidemiologia, fatores de risco, etiologia, métodos diagnósticos e, especialmente, o estabelecimento de fatores protetores e de uma abordagem terapêutica com menos prejuízos a saúde das pacientes, melhorando assim a qualidade de vida dos portadores de câncer de mama (Brasil 2004, 2009).

No câncer de mama as interações entre fatores genéticos e ambientais parecem exercer um papel importante tanto em relação ao risco quanto na evolução dos casos (Moura - Gallo 2004). A dieta inadequada destaca-se como uma das maiores causas do surgimento do câncer de mama. O consumo excessivo de gorduras saturadas, proteína de origem animal, produtos industrializados e a exposição involuntária a agrotóxicos e hormônios, estão associados ao surgimento do carcinoma mama (Lima *et al* 2008). Outros fatores estão relacionados ao processo de carcinogênese e são considerados fatores de risco para o surgimento da neoplasia mamária, tais como. hereditariedade, tabagismo, obesidade, inatividade física, exposição a determinados tipos de vírus.

bactérias, parasitas, além do contato freqüente com substâncias carcinogênicas (Pinho *et al* 2007).

O comprometimento do sistema imunológico é comum em pacientes com câncer devido ao efeito do próprio tumor e à intervenção terapêutica, como procedimentos cirúrgicos, quimioterápicos e radioterápicos (Brasil 2004). Os efeitos colaterais da quimioterapia pode ser fator limitante da continuidade do tratamento além de afetar a qualidade de vida das pacientes, entre eles as náuseas, vômitos, diarreia e anorexia que reduzem significativamente o aporte e a absorção de nutrientes, tomando o paciente cada vez mais susceptível a infecções e a desenvolver um estado de desnutrição ou caquexia (Melo 1999; Gimenez 2003; Fortes *et al.* 2006).

O surgimento de novas terapêuticas como coadjuvantes no tratamento do câncer vem sendo estudado por diversos pesquisadores que buscam melhorar a qualidade de vida das pacientes com câncer de mama e outros tipos de câncer (Novaes&Novaes, 2005; Fortes *et al* 2006).

Diversas pesquisas têm demonstrado que alguns cogumelos medicinais principalmente os da família *Agaricaceae*, contêm substâncias bioativas capazes de modular o processo de carcinogênese nos diferentes estágios da doença através de múltiplos mecanismos, desempenhando efeitos benéficos no tratamento do câncer (Fortes *et al.* 2006; Novaes& Novaes 2005; Novaes& Fortes, 2007).

Neste contexto, o objetivo desta dissertação é avaliar os efeitos do cogumelo *Agaricus sylvaticus*, conhecido como Cogumelo do Sol, pertencente à família *Agaricaceae*, mediante a condução de estudos clínicos em pacientes com câncer de mama em tratamento quimioterápico.

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, com as referências citadas no 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 dessa dissertação foi abordada a relevância do tema.

No segundo capítulo estão compreendidos o referencial teórico e o artigo de revisão:

- “Efeitos da suplementação dietética com fungos agaricales e outros basidiomicetos no câncer de mama: medicina baseada em evidências.”

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:

- “Aspectos nutricionais e alterações gastrointestinais em pacientes com câncer de mama em tratamento convencional: ensaio clínico randomizado e placebo-controlado com fungo *Agaricus sylvaticus*”.

- “Efeitos da suplementação dietética com fungo *Agaricus sylvaticus* sobre os sistemas hematológico e imunológico de pacientes com câncer de mama em tratamento quimioterápico”.

Neste capítulo também são descritos os resumos (abstracts) aceitos no 16th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology Copenhagen, Denmark. 17-23 July 2010.

- “Immunological and hematological effects of a dietary⁷ supplementation with *Agaricus Sylvaticus* in breast cancer patients undergoing chemotherapy”.

Ainda no quinto capítulo, os resumos (abstracts) aceitos no 13th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS) Praga, Republica Theca. outubro 23-26. 2010.

- “Effects clinics and nutritionals of dietary supplementation with *agaricus sylvaticus* fungus of mama cancer after six months of clinical segment”.

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

REVISÃO DA LITERATURA

2. Referencial Teórico

2.1 Introdução

De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), o câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais freqüente no mundo e o mais comum entre as mulheres, esse número equivale a 22% dos casos de câncer em mulheres no mundo. (OMS 2002; Brasil 2009). Embora a maior incidência de câncer ocorra em países desenvolvidos, cinco milhões e meio de casos são diagnosticados em países em desenvolvimento (Brasil 2009; Tiezzi 2009).

O câncer de mama vem alcançando progressivamente um número maior de mulheres, em faixas etárias mais baixas, e com taxa de mortalidade crescente no Brasil. Entre 1998 e 2003, houve aumento na taxa de mortalidade por câncer de mama no país, provavelmente devido aos diagnósticos feitos tardiamente (Tiezzi 2009; Guerra 2005; Brasil 2004).

A nuliparidade, idade do nascimento do primeiro filho após os 30 anos, antecedente familiar de câncer mamário, menarca precoce, uso de anticoncepcionais orais, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal, são fatores de risco bem estabelecidos para o câncer de mama. No entanto a prática da amamentação e de atividade física, associado a bons hábitos alimentares estão associados a um menor risco de câncer e mama (Brunner&Suddarth 2004; Brasil 2009; Brasil 2004; Tiezzi 2009).

A alimentação industrializada, característica das sociedades modernas possui para um padrão alimentar com elevado teor de gorduras totais, colesterol, açúcar, carboidratos refinados e baixo teor de ácidos graxos insaturados, fibras, frutas, verduras e legumes, além de conter aditivos químicos utilizados na conservação dos alimentos industrializados, hormônios e agrotóxicos quase sempre empregados na pecuária e agricultura (Recine&Radaelli 2001; Cuppari 2002; IBGE 2004; Brandão *et ai* 2005).

Estudos experimentais têm mostrado uma relação direta entre o tipo de alimentação e o desenvolvimento do câncer e de outras doenças crônicas não transmissíveis. Estudos mostram uma relação entre maus hábitos alimentares, obesidade e o surgimento do câncer de mama (Riboli& Norat 2003; Rock 2002).

A principal alteração nutricional encontrada nos pacientes com câncer é a desnutrição. Normalmente a desnutrição está associada ao diagnóstico de câncer gastrointestinal. Já a perda de peso moderada está associada aos cânceres de pulmão, cólon e tumores de próstata. Nos cânceres de mama e hematológicos a desnutrição não é muito comum. Contudo não são menos importantes, visto que o efeito colateral dos tratamentos influencia diretamente no estado nutricional dos pacientes (Kem&Norton 2003; Shang 2006).

No câncer a desnutrição é conhecida como caquexia e atinge cerca de 30 a 50% dos pacientes. As principais manifestações clínicas da caquexia são anorexia, perda tecidual, atrofia da musculatura esquelética, miopatia, perda rápida de tecido gorduroso, atrofia dos órgãos viscerais e anergia (Cuppari 2002; Kem&Norton 2003).

A caquexia no câncer não tem etiologia bem definida: contudo estudos revelam o papel das citocinas, na síndrome da caquexia no câncer. As citocinas que desempenham papel nessa síndrome incluem o fator de necrose tumoral (TNF- α), caquetina (TNF- β), interleucina-1, interleucina-6, interferon-gama. Essas moléculas por meio de amplas ações fisiológicas, produzem alterações metabólicas e o definhamento do hospedeiro. Sua atuação é similar aos problemas decorrentes da sepse e da inflamação (Mahan&Escott-Stump 2005; Liu et al 2001; Waitzberg 2002).

Além dos fatores associados ao desenvolvimento tumoral, o tratamento utilizado na cura do câncer, tal como a quimioterapia, pode levar os pacientes à desnutrição. Os efeitos colaterais, ao tratamento, tais como náuseas, vômitos, diarreia, mucosites e

anorexia, diminuem de forma significativa o aporte calórico e a absorção de nutrientes (Melo 1999; Gimenez 2003).

A equipe multidisciplinar responsável pelo paciente oncológico deve estar atenta ao estado nutricional de seus pacientes. Uma avaliação nutricional adequada em pacientes recém-diagnosticados pode prevenir as deficiências de nutrientes, preservar a massa muscular e minimizar os efeitos colaterais relacionados à nutrição, além de melhorar a vida desses pacientes (Liu 2001).

Melhorar a qualidade de vida dos pacientes com câncer é o objetivo de muitas pesquisas realizadas atualmente. Novas alternativas terapêuticas para estes pacientes têm sido o alvo de muitos estudos; algumas pesquisas tentam comprovar os efeitos imunomoduladores da suplementação dietética com fungos *Agaricaceae* no uso coadjuvante com terapias tradicionalmente utilizadas em neoplasias malignas (Novaes&Novaes 2005; Novaes&Fortes 2005; Wasser 2002).

Este estudo tem como objetivo avaliar os efeitos da suplementação com cogumelos *Agricus sylvaticus*, como terapêutica coadjuvante, em pacientes portadores de câncer de mama em uso de tratamento convencional como quimioterapia.

2.1.1 Desenvolvimento do câncer de mama

A incidência do câncer de mama vem crescendo nos últimos 40 anos na América latina (Robles 2002). Esse tipo de câncer está associado ao processo de industrialização e o risco de doença está aumentado em pessoas com status sócio-econômico elevado; além dos fatores de risco clássicos (Brunner&Suddarth 2004; Brasil 2009; Brasil 2004; Tiezzi 2009):

- Histórico de câncer de mama: 8 a 17% das mulheres que já tiveram câncer desenvolvem a doença em outra mama:

- Filhas ou irmãs de mulheres com câncer de mama: o risco cresce de duas a três vezes, contudo se a neoplasia surgir antes da menopausa, o risco se torna maior;
- Nuliparidade;
- Exposição prolongada a estimulação hormonal: isto é, mulheres que tiveram menarca precoce antes dos doze anos e menopausa tardia após os cinquenta anos correm mais risco;
- Mulheres que tem o primeiro filho após os 30 anos de idade;
- Histórico de elevados níveis de exposição à radiação ionizante: tratamento com radiação nuclear ou raio X;
- Câncer do útero, ovário ou cólon;
- Elevada ingestão de gorduras, obesidade e ingestão de álcool;
- Histórico de hiperplasia atípica à biopsia, ou seja, lobular ou de ductos;
- Sexo feminino.

O carcinoma de mama pode demorar anos para tornar-se palpável, por isso os exames preventivos são tão importantes e devem sempre ser estimulados (Brito 2005). Normalmente o tumor é indolor, podendo ser móvel, surge geralmente no quadrante superior externo, mais frequentemente à esquerda que à direita (Fristachi *et al* 2005). Na maioria dos casos os tumores são encontrados pelas próprias mulheres ou seus parceiros (Maluf *et al* 2005).

A dor ocorre nos estágios mais avançados da doença. Muitas mulheres não apresentam sintomatologia ou tumor palpável, contudo apresentam exames mamográficos anormais. Em caso de doença avançada, percebe-se na mama um aspecto ondulado ou em casca de laranja, que é ocasionado, pelo edema produzido pela

obstrução da circulação linfática na camada dérmica. Em seguida ocorre retração do mamilo e a mama toma-se fixa à parede torácica. Ocorrendo em seguida ulceração e metástase (Brunner&Suddarth 2004).

Estudos mostram que no Brasil em mais de 50% das mulheres diagnosticadas com câncer de mama, os tumores estão em estado avançado ou metastático (Guerra 2005).

Países com dificuldades orçamentárias recomendam o uso de mamografia para mulheres de 50 a 69 anos a cada 2 anos na prevenção do câncer de mama. No Brasil, o Ministério da Saúde (MS), basea-se no Documento de Consenso para Controle de Câncer de Mama (DCCCM) de 2004, para traçar estratégias para a detecção precoce e diagnóstico do câncer de mama. O DCCCM considera como estratégia eficaz além da mamografia para mulheres de 50 a 69 anos, o exame clínico anual das mamas para mulheres entre 40 e 49 anos e para todas as mulheres atendidas na rede pública, além de mamografia anual para mulheres maiores de 35 anos que tenham histórico familiar de câncer de mama (Brasil 2009; Brasil 2004).

O câncer de mama é considerado um câncer de bom prognóstico se diagnosticado precocemente, porém as taxas de mortalidade continuam elevadas no Brasil. Nos países desenvolvidos a sobrevivência de pacientes diagnosticadas com câncer de mama é de 73%. no entanto no Brasil esta prevalência diminui para 57% (Brasil 2009; Brasil 2004).

2.1.2 Tipos de câncer de mama e estadiamento

Cerca de 80% dos cânceres de mama são do tipo *invasivo de ducto*. É rígido à palpação, pode causar ondulações ou retração no mamilo. Pode propagar-se

rapidamente para os linfonodos, mesmo se a lesão primária for pequena. A taxa de sobrevivência a esse tipo de câncer é boa se os linfonodos não forem envolvidos (Brunner&Suddarth 2004; Boggiollo 2006; Abas 2005).

Os demais tipos de câncer são o *carcinoma medular* que constitui 6% dos cânceres de mama; o *câncer mucinoso* representa 3%; o *câncer lobular* é o mais benigno dos cânceres de mama e constitui 9%; e o tipo mais raro de carcinoma de mama é o *câncer inflamatório ou Doença de Paget* (1-2%; Brunner&Suddarth 2004; Boggiollo 2006; Abas 2005).

O estadiamento do câncer é o grau de complicação ou de classificação que pode ser dado ao tumor e/ou estado geral do paciente. De acordo com o Consenso de Controle do Câncer de Mama (Brasil 2004), o estadiamento do câncer é fundamentado na classificação dos tumores malignos, segundo as características do tumor primário e dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão em que o tumor se localiza, e a presença ou ausência de metástase à distância; esse padrão foi proposto pela UICC - União Internacional Contra o Câncer (Brasil 2004).

Os estádios variam entre 0 e IV, podendo apresentar outras variações dentro desse limite como: Estádio II B, Estádio III (Brasil 2004; Hegg 2000).

2.1.3 Uso da quimioterapia no tratamento do câncer de mama

O Tratamento do câncer de mama é complexo e por isso não existe uma conduta pré-definida. A equipe multidisciplinar deve visar o tratamento integral do paciente. Frequentemente o tratamento varia de acordo com o diagnóstico histológico da paciente, idade, oncologista e cirurgião, processo da doença e protocolos atuais. (Brunner&Suddarth 2004; Brasil 2004; Oliveira 2006).

O tratamento disponível hoje inclui associações entre cirurgia, quimioterapia, radioterapia e hormonioterapia. No entanto a quimioterapia provoca maiores danos as células tumorais, sendo utilizada como tratamento mais comum na terapia contra a doença. (Pinotti 1991; Brito 2005: Brasil 2004).

2.1.3.1 Quimioterapia

A quimioterapia é um método eficaz no tratamento do câncer de mama. Tem como objetivo atingir células em diferentes fases do ciclo, interferindo na reprodução e eliminando a propagação da doença. Entretanto, durante o tratamento, os quimioterápicos podem destruir células normais e causar efeitos colaterais graves nos pacientes (Silva 2002; Goodman 1996).

Um ou mais quimioterápicos podem ser utilizados no tratamento. A poliquimioterapia tem eficácia comprovada, pois utiliza a ação sinérgica das drogas, diminuindo o desenvolvimento da resistência e promove uma maior resposta por dose administrada (Silva 2002; Goodman 1996. Oliveira *et al* 2006). Aplicada em ciclos periódicos por via oral ou intravenosa, geralmente a sua administração não requer internação (Bonassa 2000).

A quimioterapia como tratamento anti-neoplásico sistêmico é classificada como: neoadjuvante, terapêutica e adjuvante (Chu & DeVita 2001). A quimioterapia pode ser utilizada em combinação com a cirurgia e a radioterapia. De acordo com a sua finalidade é classificada segundo o Instituto Nacional do Câncer - 2006:

- **Curativa** - quando é usada com o objetivo de se conseguir o controle completo do tumor, como nos casos de doença de Hodgkin, leucemias agudas, carcinomas de testículo, coriocarcinoma gestacional e outros tumores.

- **Adjuvante** - quando se segue à cirurgia curativa, tendo o objetivo de esterilizar células residuais locais ou circulantes, diminuindo a incidência de metástases à distância. Exemplo: quimioterapia adjuvante aplicada em caso de câncer de mama operado em estágio II.
- **Neoadjuvante ou prévia** - quando indicada para se obter a redução parcial do tumor, visando permitir uma complementação terapêutica com a cirurgia e/ou radioterapia. Exemplo: quimioterapia pré-operatória aplicada em caso de sarcomas ósseos e de partes moles.
- **Paliativa** - não tem finalidade curativa. Usada com a finalidade de melhorar a qualidade de sobrevivência do paciente. É o caso da quimioterapia indicada para carcinoma indiferenciado de células pequenas do pulmão.

O risco de recorrência do tumor é menor nas pacientes que fazem uso da terapia anti-neoplásica (Perez & Muss 2005). As limitações encontradas neste tratamento são a toxicidade para tecidos normais e desenvolvimento de resistência celular aos agentes anti-neoplásicos (Chu & DeVita 2001).

Diversos efeitos colaterais podem surgir após a administração dos quimioterápicos. Cada quimioterápico tem seu perfil de toxicidade e os efeitos colaterais têm relação direta com a droga utilizada (Bonassa 1998; Gimenes 2003).

Os efeitos colaterais causados pelos agentes quimioterápicos incluem náuseas, alopecia, inflamação nas mucosas, dermatite, cistite hemorrágica, constipação, diarreia, conjuntivite, mal estar, depressão, perda ou ganho de peso e supressão da medula óssea, além de muitos outros que podem surgir a médio e longo prazo (Silva 2002; Goodman 1996; Fuchs 1998). Devido aos efeitos colaterais, o medo e a ansiedade são comuns aos pacientes submetidos a esse tipo de tratamento (Maluf *et al* 2005).

A complicação mais grave da quimioterapia é a supressão da medula óssea, que leva à infecção sistêmica, toxicidade quando associada à radiação, hepatotoxicidade, anormalidades da coagulação, amenorréia e insuficiência ovariana (Silva 2002; Goodman 1996; Fuchs 1998).

A mielotoxicidade ou mielosupressão é um problema clínico muito freqüente em vários regimes de quimioterapia, sendo dose e droga dependente. Representa o efeito secundário mais importante e comum desses tratamentos e está ligada diretamente a capacidade da medula óssea em repor os elementos sanguíneos circulantes destruídos pelos mesmos (Bonassa 1998; Gimenez 2003).

Os componentes da medula óssea, mais vulneráveis à quimioterapia são os leucócitos e as plaquetas. Desta forma, há um aumento de risco de ocorrência de sangramentos e infecções nos pacientes que estão recebendo quimioterapia (Gimenez 2003).

A toxicidade hematológica se expressa sobre as três linhas medulares: hemácias, leucócitos e plaquetas. Em função da longa semi-vida de hemácias, o desenvolvimento de anemia é tardio. A concentração de hemoglobina guarda relação com a contagem de hemácias e é utilizada para monitorar a resposta à terapia. A neutropenia é a principal alteração hematológica vista em vários estudos sobre quimioterapia adjuvante (Starlin *et al.* 2004; Salud *et al.* 2004).

Os agentes quimioterápicos são classificados de acordo com seu mecanismo de ação que pode ser observado no quadro 1.

Quadro 1: Classificação dos agentes quimioterápicos segundo seu mecanismo de ação.

AGENTES	AÇÃO	EXEMPLOS
Agentes alquilantes	Quebra a seqüência da molécula de DNA	ciclofosfamida, melfalan, mitomicina
Análogos da platina	Interfere na replicação do DNA, RNA e síntese de proteínas	cisplatina, carboplatina, oxaliplatina
Antimetabólico	Reduzem a multiplicação de células cancerosas	metotrexate, 5-fluorouracil.
Agentes que atuam na topoisomerase	inibem a topoisomerase I e II, impedindo a síntese de DNA	antracíclicos, análogos da campitotecina, mitoxantrona
Agentes que atuam nos microtúbulos	bloqueiam a progressão do ciclo celular agindo sobre os microtúbulos	alcalóides da vinca, taxanos, extramustin

Chu & DeVita 2001; Gimenez 2003

Entre os agentes quimioterápicos que favorecem a melhor sobrevida estão os agentes alquilantes, principalmente a ciclofosfamida; antimetabólicos, como metotrexate e 5-fluorouracil; os antracíclicos, epirrubicina e doxorubicina e mais recentemente os taxanos. Com base nesses agentes antineoplásicos, os regimes quimioterápicos CMF (ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluorouracil), FAC (5-fluorouracil, adriplastina, ciclofosfamida) e AC (adriplastina, ciclofosfamida) têm mostrado eficácia no tratamento de pacientes com neoplasia mamária (Perez & Muss 2005).

A quimioterapia é recomendada para mulheres em estádios II, III (doença operável), com risco de recorrência; além de pacientes em estágio III (doença não operável) e estágio IV, onde o tratamento é considerado paliativo, devido à metástase. As drogas utilizadas no tratamento variam de acordo com o estágio do tumor. Os quimioterápicos recomendados pelo Ministério da Saúde (MS) são o Cytosan (C), Metotrexate (M), Fluorouracil (F) e Andriamicina (A). Ciclos de CMF ou CAF são recomendados pelo MS para o tratamento do câncer de mama variando entre 3 e 6 ciclos de quimioterapia na maioria dos casos (Brasil 2004; Brunner&Suddarth 2004).

O regime de quimioterapia é realizado em ciclos que podem ser constituídos apenas de um dia de aplicação até uma combinação de vários dias. Cada ciclo é repetido dentro de um intervalo pré-fixado de dias, cuja finalidade é a recuperação do organismo aos efeitos colaterais da quimioterapia (Gimenez 2003).

Os principais problemas nutricionais causados pela quimioterapia durante o tratamento relacionam-se a sintomas gastrointestinais causados pelo efeito das drogas tóxicas sobre as células da mucosa que se desenvolvem uma situação de anemia associada a efeitos da medula óssea e a um efeito da toxicidade sistêmica generalizada sobre o apetite. Estomatite, náusea, diarreia e má absorção contribuem para várias intolerâncias alimentares (Perry 2001).

Durante o tratamento quimioterápico o paciente pode desenvolver resistência as drogas utilizadas. Essa resistência ocorre devido ao desenvolvimento de nova codificação genética (mutação) nas células ou porque são estimuladas a desenvolver tipos celulares resistentes ao ser expostas às drogas, o que lhes permite enveredar por vias metabólicas alternativas, através da síntese de novas enzimas (Brasil 2004).

Os quimioterápicos não agem apenas sobre as células tumorais. As estruturas normais que se renovam constantemente, como a medula óssea, os pêlos e a mucosa do

tubo digestivo, são também atingidas pela ação dos quimioterápicos. As células normais mostram um tempo de recuperação previsível, ao contrário das células cancerosas. Dessa maneira, é possível que a quimioterapia seja aplicada repetidamente, desde que observado o intervalo de tempo necessário para a recuperação das células normais (Gimenez 2003; Brasil 2004).

2.1.4 Cogumelos Agaricaceae

Os fungos *Agaricaceae* são os mais conhecidos pelos homens e com o maior número de cogumelos comestíveis. São mais de 2000 espécies, contudo apenas 20 são cultivados para fins alimentícios. São quatro as espécies mais cultivadas, que compreendem o *Agaricus bisporus* (Champignon de Paris), *Lentinus edodes* (Shiitake), *Pleurotus ostreatus* (cogumelo ostra), *Volvariella volvaceae* (Volvariaceae), *Agaricus sylvaticus* (Cogumelo do sol; Correia *et al* 2002; Urban&Uriarrt 2002).

Os cogumelos da família *Agaricaceae* têm despertado interesse dos pesquisadores visto a sua atuação como fármaco-nutriente no tratamento do câncer e outras doenças. Os fungos *Agaricaceae* com ações terapêuticas mais estudadas compreendem: o Cogumelo do Sol (*Agaricus sylvaticus*), o Shiitake (*Lentinus edodes*), o Maitake (*Grifola frondosa*) e o Himematsutake (*Agaricus blazei*; Urban 2002; Chang 1996).

Inúmeras são as substâncias encontradas nos cogumelos *Agaricaceae* que possuem ação farmacológica (Mizuno 1995; Novaes&Novaes 2005; Wasser 2002). Essas substâncias são capazes de modular a carcinogênese em diversos estágios da doença através de diversos mecanismos (Wasser 1999). Todavia, esses mecanismos necessitam ser melhor elucidados.

Evidências científicas sugerem que a ação moduladora presente nos

cogumelos se deve a substâncias como a lectina. (3-glucanas, proteoglicanas, ergosterol, e arginina entre outros. Os benefícios e possíveis mecanismos de ação dessas substâncias estão descritos no Quadro 2.

2.1.4.1 SUBTÂNCIAS BIOATIVAS DOS COGUMELOS *AGARICACEAE*

2.1.4.1.1 Lectina

Encontrada em muitos fungos, a lectina é um fosfolípido formado em geral pela associação de di-glicerídeos de ácido esteárico, palmítico ou oléico, ligado ao éster colínico do ácido fosfórico. Podendo ainda conter uma série de outros ácidos graxos (Novaes&Novaes 2005). Zhao *et al.* 2003, relatou em estudo que a lectina encontrada em cogumelos comestíveis, teve ação anti-tumoral em células do sarcoma 180 *in vivo*, aumentando a apoptose celular (Zhao *et al* 2003).

A lectina encontrada no *Agaricus blazei* demonstrou efeito antiproliferativo nas células colônicas malignas com potencial terapêutico significativo como agente antineoplásico (Rice *et al* 2004). O efeito antitumoral da lectina pode ser devido à inibição da proliferação celular epitelial por bloqueio de importação de proteína para o núcleo, mostrando que o efeito antitumoral exercido por esta lectina ocorre via indução da apoptose e de atividades DNase (Kuo *et al.* 2002).

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 maligna (Novaes& Novaes 2005).

2.1.4.1.2 p-Glucanas

As p-Glucanas são polímeros de glicose presente nas paredes dos fungos que

podem apresentar várias ligações nos carbonos 1-3, 1-4, 1-6. Pode haver nas ramificações, outros componentes de açúcares como frutose, manose, xilose e galactose ou ainda aminoácidos e cadeias de polipeptídeos (Miles 1997; Novaes& Novaes 2005).

Diversos estudos têm revelado que o efeito antitumoral de diversos tipos de cogumelos medicinais se deve principalmente a ação das (3-glucanas, presente em sua composição (Amazonas 2002; Novaes& Novaes 2005; Mizuno 1998; Fortes *et al* 2006).

Diferentes fungos produzem (3-D-glucanas com estruturas diferentes. A (3-D-glucana extraída do cogumelo *Lentinus edodes*, chamada Lentinan, apresenta ligações tipo (1—*3)-|3 na cadeia principal e ramificações (1—>6)-(3 a cada três unidades da cadeia principal (Hashimoto 2002). Outra espécie de cogumelo medicinal o *Sparassis crispa*, demonstrou ter um teor de aproximadamente 43,6% de (3-D-glucana-1-3 com ramificações (3-1-6 (Hadara 2002). Do cogumelo *Agaricus blazei Murril* são extraídas P-D-glucanas com ligações do tipo (1—>6)- P e cadeias laterais (1 —>3)~p (Dong 2002).

Segundo Brown 2003, o grau de ramificação, comprimento e estrutura terciária da |3-glucana, influe diretamente sobre a sua capacidade imunomodulatória (Brown 2003). Deste modo, a fonte utilizada como adjuvante terapêutico no tratamento do câncer, poderá ter maior ou menor efeito de acordo com a quantidade e o tipo de glucanas que contém (Nagocen 2003).

Ikekawa *et al.* 1969, através da injeção intraperitonal de extratos de diversos tipos de cogumelos, inibiu o crescimento do tumor sarcoma 180 em ratos. Mais tarde foi provado que as substâncias com tal capacidade são (3-1-3,1-6 glucanas (Ikekawa *et al* 1969).

Chen *et al.* 2005, relata em sua pesquisa que polissacarídeos isolados do *Agaricus blazei* têm a capacidade de inibir a proliferação de células endoteliais, mostrando possível capacidade antitumoral (Chen *et al* 2005). Neste estudo, a atividade

imunológica de um grupo de ratos foi avaliada em estudo randomizado. Parte dos ratos foi tratada com solução proveniente de *Agaricus blazei* e outro com placebo. Observou-se o aumento de linfócitos T helper, T CD4 e T CD8 no baço de ratos em que foi administrada solução com componentes do cogumelo, em comparação ao grupo controle (Chen *et al.* 2005).

O polissacarídeo, β -1,6 e (3-1,4)-glucana presente nos cogumelos medicinais revelam um efeito profilático para o câncer através da estimulação do sistema imunológico aumentando o número de linfócitos. Tem sido estabelecido que as P-glucanas possuem efeito inibitório no crescimento tumoral, 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 celular (Mizuno 1998; Kuo *et al.* 2002 Fortes *et al.* 2006).

Dessa maneira as glucanas se ligam aos 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 receptores (Rice *et al.* 2004).

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 (3-D-glucanas a ser caracterizado em nível molecular, sendo um receptor transmembrana cujo domínio extracelular é do tipo lectina que reconhece (3-1-3 e (3-1-6-D-glucanas e o domínio citoplasmático é um imunoreceptor que pode ser fosforilado pela ligação da p-

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* (Willment *et al.* 2001; Adachi *et al.* 2004; Hong *et al.* 2004).

Lactosilceramida é o principal esfingolípido de leucócitos polimorfonucleares e os receptores scavenger também foram identificados como receptores de (3-D-glucanas, entretanto o seu papel não foi esclarecido (Willment *et al.* 2001).

O estímulo do sistema imunológico pelas P-glucanas é altamente documentado na literatura tomando-a imprescindível no tratamento coadjuvante das neoplasias (Mizuno 1998; Kuo *et al.* 2002 Fortes *et al.* 2006).

2.1.4.1.3 Proteoglucanas

As proteoglucanas são formadas através da união de aminoácidos ou peptídeos com ramos das cadeias principais das P-glucanas. Estas ligações formam o PSK ou PSP (do inglês - polysaccharide peptide), que são polissacarídeos ligados a peptídeos. A ação moduladora dessa substância se deve a P-glucana, que ligada ao peptídeo é absorvida mais rapidamente, otimizando a ação das substâncias biotivas (Amazonas 2002; Novaes *et al.* 2007).

2.1.4.1.4 Ergosterol

O ergosterol ou pró-vitamina D2 é um dos substratos da produção de vitamina D. É encontrado na fração lipídica dos cogumelos Agaricaceae. Alguns estudos revelam que o Ergosterol tem a capacidade de melhorar o sistema imunológico, aumentando o número de linfócitos.

Os efeitos inibitórios do ergosterol na neovascularização induzida pelo tumor foram comprovados *in vivo* em ratos (fêmeas) inoculados com células do câncer de mama. Os resultados indicam que o ergosterol pode inibir diretamente a

neovascularização induzida pelo tumor e que a atividade antitumoral do ergosterol pode ser devido a inibição direta da angiogênese induzida pelo tumor sólido, demonstrando que o ergosterol é uma substância antiangiogênica (Takeshi *et al.* 2001).

2.1.4.1.5 Arginina

Múltiplos mecanismos estão envolvidos no fortalecimento do sistema imunológico pela arginina. Aminoácido mais abundantemente encontrado nos cogumelos Agaricaceae (Novaes&Novaes 2005).

A arginina é descrita como estimuladora do sistema imunológico e está associada 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-a (Novaes *et al* 2003).

A suplementação dietética com arginina sobre os tumores induzidos por carcinógenos demonstrou redução do crescimento tumoral, aumento da atividade das células NK e aumento da sobre vida de ratos (Novaes& Lima 1999).

Novaes & Beal 2003, em estudo in vivo, com ratos, suplementaram por via oral, 50 mg/kg/dia de arginina, num período de um ano. Após o término da pesquisa observou-se redução no número total de tumores e aumento da sobrevivência em ratos (Novaes & Beal 2003).

Estudos experimentais e clínicos sugerem que a arginina promove o aumento da imunidade através da liberação do hormônio de crescimento, aumento da atividade das células NK, células T *Helper* e aumento na produção de óxido nítrico, hidroxiprolina, citocinas e poliaminas (Novaes & Lima 1999; Novaes *et al* 2003; Novaes & Beal 2003).

A arginina tem múltipla e potente atividade secretagoga sobre várias glândulas endócrinas. É importante secretagogo do hormônio do crescimento, prolactina e

insulina. Estimula a liberação de glucagon, polipeptídeo pancreático e catecolaminas adrenais (Pisters & Pearlstone 1993).

A arginina é precursora de nitritos, nitratos e Óxido Nítrico (ON). O ON é produzido no interior das células, através da reação entre L-arginina e oxigênio, utilizando como catalizador a ON sintetase. No sistema imune, o ON é responsável pela citotoxicidade dos macrófagos ativados e pela inibição da agregação dos neutrófilos. O ON está envolvido em vários fenômenos fisiológicos e fisiopatológicos incluindo a regulação da pressão arterial, a neuro-transmissão, a síntese de proteínas hepáticas, o transporte de elétrons na mitocôndria, a redução do crescimento bacteriano e tumoral devido a mediação da enzima óxido nítrico sintetase, a imunidade medida por células, além de ter importante participação na redução da imunossupressão induzida pelo tumor (Pisters & Pearlstone 1993; Heys et al. 1997; Tozer et al. 1997).

Em uma alimentação equilibrada, a arginina não é requerida para manutenção do balanço nitrogenado, mas durante o crescimento e na doença, o uso de quantidades suplementares de arginina no suporte nutricional do portador de câncer tem sido avaliada não apenas como simples implemento de substrato nitrogenado, mas especialmente pelos seus efeitos farmacológicos, que possivelmente, ampliam os mecanismos de defesa imunológicos envolvidos e, conseqüentemente, melhoram o prognóstico do paciente (Novaes & Lima 1999).

Quadro 2. Substâncias com propriedades farmacológicas presentes em

Cogumelos Agaricaceae

Substâncias	Benefícios	Mecanismo de ação
Lee tina	Possui ação citotóxica contra células tumorais humanas, câncer de mama e sarcoma 180. Inibiu a proliferação das células do mastocitoma <i>in vitro</i> e do sarcoma 180 em ratos	Inibir a proliferação celular, através do bloqueio da importação de proteína para o núcleo, além de induzir a apoptose celular
β-Glucana	Tem capacidade de potencializar os efeitos do sistema imunológico	Age aumentando a imunidade celular e humoral, aumenta em número e tamanho as células fagocitárias, estimula os linfócitos T a produzir citocinas, aumentando assim o número de células NK (Natural Killer), responsáveis pela destruição das células cancerosas
roteoglucanas	Aumentam a sobrevida de pacientes com diversos tipos de câncer, além de melhorar a qualidade de vida desses pacientes com diminuição em até 97% dos sintomas da doença	Estimula as funções imunológicas e a atividade fagocitária dos macrófagos
Ergosterol	Inibi o crescimento tumoral, sem causar danos colaterais, normalmente ocasionados pelos agentes quimioterápicos	Inibi a neovascularização induzida pelo crescimento do tumor
Arginina	Tem ação sobre a evolução tumoral, inibindo seu crescimento; diminui significativamente as perdas nitrogenadas; colabora para um balanço nitrogenado positivo, reduzindo o tempo de internação dos pacientes no período pós-operatório	Aumenta do número de células NK(Naturai Killer) e linfócitos T Helper; estimula a síntese de citocinas; promove o aumento da imunidade através da liberação de hormônio do crescimento, produz óxido nítrico, hidroxiprolina, e poliaminas

liles 1997; Ikekawa 1969. Chen 2006; Mizuno 1998; Fortes et al 2006; Amazonas 2002; Zhao 2003; Gennari 2001;

lattila 2001; Kidd 2000; Kuo 2002; Takaku 2001; Novaes&Beal 2003; Novaes&Lima 1999.

As ações desses fungos e suas moléculas bioativas na prevenção e no tratamento do câncer necessitam ser esclarecidas, entretanto pesquisas mostram que muitas dessas substâncias presentes nos cogumelos têm ação anticarcinogênica, antiviral, antitrombocítica, antibiótica, anitinflamatória e muitas outras funções que trazem benefícios à saúde (Lindequist. 2005; Novaes 2007; Fortes & Novaes, 2006).

2.1.4.2 Cogumelos: aspectos nutricionais

Uma alimentação saudável e equilibrada, além de ajudar na prevenção e tratamento de doenças, pode ajudar a reduzir incômodos que surgem com o tratamento do câncer. Na prática nutricional, muitos estudos mostram a importância de determinados alimentos na prevenção e até mesmo no tratamento de certos tipos de câncer. Esses alimentos são chamados funcionais por apresentarem diversos benefícios à saúde. Os cogumelos são considerados alimentos funcionais devidos às ações de suas substâncias (Neumann 2000; Lindequist 2005; Percário 2009).

A literatura descreve a importância da intervenção dietética na prevenção e recorrência do câncer de mama. Dietas baseadas no consumo de verduras, frutas, grãos integrais e outros plantas, parecem atuar na prevenção e controle, diminuindo o impacto da doença (Hebert 2002). Dentro da temática de alimentação saudável o cogumelo é um alimento de excelência; visto o equilíbrio nutricional que apresenta. O quadro 3 mostra a composição nutricional de algumas espécies de cogumelos da família Agaricaceae (*Lentinula edodes*, *Agaricus bisporus branco e marron*, *Pleurotus ostreatus*).

Quadro 3. Composição nutricional geral de algumas espécies de cogumelos.

NUTRIENTES	PORCENTAGEM (%)
ÁGUA	90
CARBOIDRATO	03-28
PROTEÍNA	10-40
LIPÍDEO	02-08
FIBRAS	03-32
MINERAIS	08-10

Borchers *et al* 1999; Mattila *et al* 2002.

Os cogumelos possuem quantidades consideráveis de vitaminas como: niacina, tiamina, riboflavina, biotina, ácido ascórbico e pró - Vit A e D (ergosterol; Lindequist 2005; Borchers *et al* 1999).

Em relação aos sais minerais os cogumelos possuem grandes quantidades de potássio, cálcio, fósforo, magnésio, ferro, zinco e sódio. A presença de metais pesados está sujeita ao cultivo desses cogumelos, essencialmente da água utilizada (Amazonas 2002; Borchers *et al* 1999).

Quando comparados a vegetais os cogumelos se caracterizam por possuir um elevado teor protéico. Sendo uma fonte protéica de alto valor biológico, já que contém todos os aminoácidos essenciais ao organismo, além de serem fontes de lisina e leucina que são aminoácidos, pouco encontrados em cereais utilizados no cotidiano (Amazonas 2002; Urban & Uriarte 2002).

Os cogumelos possuem baixo teor de gorduras totais, entretanto contém alta porcentagem de ácidos graxos poliinsaturados essenciais, especialmente, ácidos linoléico e araquidônico. A quantidade de colesterol e ácidos graxos saturados é baixa. Também possuem lipídeos como: mono-, di-, triglicerídeos, ácidos graxos livres, esteróis, fosfolipídeos como terpenóides, esteróis, fenóis e lectina (Lindequist 2005; Borchers *et al* 1999).

Os cogumelos também são boa fonte de carboidratos, visto que os elevados teores. São ricos em fibras, B-glucanas, proteoglicanas, heteroglicanas, quitina, peptideoglicanas e outros (Novaes&Novaes 2005; Amazonas 2002; Urban&Uriarte 2002).

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, melhorando a qualidade de vida de pacientes oncológicos (Novaes&Fortes 2005; Fortes *et al* 2006; Santos 2002).

A capacidade antioxidante dos cogumelos medicinais vem sendo analisada por diversos estudos; estes dados têm revelado que as vitaminas C e E presentes nos cogumelos atuam como antioxidantes poderosos, reduzindo em 100% a presença de radicais livres em estudo *in vitro*. Percário *et al.* 2008, observou em estudo com cogumelo *Agaricus sylvaticus* e coelhos com hipercolesterolemia, a capacidade antioxidativa dos cogumelos, devido a redução na aterosclerose dos animais suplementados (Percário *et al.* 2008; Percário *et al.* 2009).

ARTIGO DE REVISÃO

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM FUNGOS
AGARICALES E OUTROS BASIDIOMICETOS NO CÂNCER DE
MAMA: MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS.**

*THE EFFECTS OF DIETARY SUPPLEMENTATION WITH AGARICALES
MUSHROOMS AND OTHER MEDICINAL FUNGUS IN BREAST
CANCER: EVIDENCES-BASED ON MEDICINE.*

RESUMO

Introdução. O câncer de mama é o câncer que apresenta maior prevalência entre as mulheres. As condutas terapêuticas mais frequentes no câncer de mama são: quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia e cirurgia. Os tratamentos farmacológicos convencionais ocasionam muitos efeitos colaterais que são prejudiciais às pacientes. Com a finalidade de melhorar a qualidade de vida das pacientes com câncer de mama, pesquisadores têm buscado alternativas coadjuvantes para o tratamento dessa enfermidade. **Objetivo.** Realizar uma revisão da literatura, baseada em evidências científicas, para avaliar os efeitos de fungos Agaricales e outros basidiomicetos no tratamento coadjuvante do câncer de mama. **Métodos.** Foram selecionados artigos publicados em revistas indexadas, no período de 1990 a 2010, nas bases de dados Medline, Lilacs, Capes, Scielo e Pubmed, descritas nos idiomas inglês, espanhol e português. Foram utilizados os seguintes descritores: Agaricales, cogumelos/fungos medicinais, câncer de mama, suplementação dietética, sinônimos e termos correlacionados. **Resultados.** Os efeitos farmacológicos e nutricionais de cogumelos medicinais, relatados em diversos estudos experimentais e clínicos, têm demonstrado resultados promissores no tratamento coadjuvante do câncer de mama, melhorando parâmetros imunológicos, hematológicos e a qualidade de vida destes pacientes. **Conclusão.** A condução de protocolos clínicos randomizados é necessária para elucidar os possíveis mecanismos de ação e os benefícios clínicos destes fungos no tempo de sobrevivência, evolução de metástases e em outros tipos de câncer.

UNITERMOS

câncer de mama, Agaricales, fungos medicinais, tratamento coadjuvante, basidiomicetos.

ABSTRACT

Introduction. Breast cancer is the most prevalent type of cancer among women. The most frequent therapeutic procedures for breast cancer are: chemotherapy, radiotherapy, hormone therapy and surgery. Conventional pharmacological treatments cause harmful side effects to the patient. Aiming at improving the quality of life of breast cancer patients, researchers have tried to find co-adjuvant alternatives to help in the treatment of this illness. **Objective.** This study intends to make a revision based on scientific evidences in order to evaluate the effects of “Agaricales” mushrooms and other medicinal mushrooms used as co-adjuvant treatment for breast cancer. **Methods.** Studies were taken into effect to evaluate articles published in the last 20 years in the indexed magazines Medline, Lilacs, Capes, Scielo and Pubmed outlined in English, Spanish and Portuguese. The following indexers were used: Agaricales, medicinal mushrooms, breast cancer, dietetic supplement and its synonyms. **Results.** The pharmacological and nutritional effects of medicinal mushrooms, reported in several experimental and clinical studies, have shown promising results as support treatment for breast cancer. **Conclusion.** The use of new clinical and randomized protocols is necessary to elucidate possible mechanism of action and the clinical benefits of mushrooms.

Key words: Breast cancer, Agaricales, medicinal mushrooms, supporting treatment, Basidiomicetos.

2.2.1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama apresenta elevada prevalência entre as mulheres. No Brasil os coeficientes de mortalidade para este tipo de câncer permanecem elevados, provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados^{1,2}.

O tratamento do câncer de mama é complexo e varia de acordo com o diagnóstico histológico da paciente, idade, conduta clínica, terapêutica e cirúrgica, além do estadiamento da doença³.

Fatores associados ao crescimento tumoral e ao tratamento convencional utilizado na cura do câncer levam as pacientes com câncer de mama a desenvolver um quadro de desnutrição. Os efeitos colaterais causados pelos tratamentos convencionais diminuem de forma significativa o aporte calórico e a absorção dos nutrientes nessas pacientes, dificultando o tratamento do câncer e diminuindo a qualidade de vida⁴.

Pesquisas têm sido realizadas no intuito de melhorar a qualidade de vida e o estado nutricional de pacientes com câncer, utilizando terapias coadjuvantes com cogumelos^{5,6}.

O objetivo desse estudo é analisar os efeitos de cogumelos Agaricales e outros basidiomicetos como tratamento coadjuvante no câncer de mama.

Foi realizada uma revisão crítica de artigos publicados em revistas indexadas, publicadas no período de 1990 a 2010, nas bases de dados Medline, Lilacs, Capes, Scielo e Pubmed, descritas nos idiomas inglês, espanhol e português, utilizando os seguintes unitermos: Agaricales, cogumelos/fungos medicinais, câncer de mama e suplementação dietética, sinônimos e termos correlacionados.

2.2.2 SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS ENCONTRADAS EM COGUMELOS

AGARICALES E OUTROS FUNGOS MEDICINAIS

Os diversos efeitos dos cogumelos medicinais se devem às substâncias como a lectina, as (3-glucanas, as proteoglicanas, o ergosterol, a arginina e outras substâncias bioativas ⁵⁹. Os benefícios e possíveis mecanismos de ação dessas substâncias estão descritos na Quadro 1.

Quadro 1. Benefícios e prováveis mecanismos de ação de algumas substâncias moduladoras presentes nos cogumelos.

SUBSTÂNCIAS	BENEFÍCIOS	MECANISMO DE AÇÃO
Lectina	Ação citotóxica contra células tumorais humanas, câncer de mama e sarcoma 180. Inibiu a proliferação das células do mastocitoma <i>in vitro</i> e do sarcoma 180 em ratos	Inibi a proliferação celular, através do bloqueio da importação de proteína para o núcleo
P-Glucana	Potencializa os efeitos do sistema imunológico	Aumenta a imunidade celular e humoral, o número e tamanho as células fagocitárias; Estimula a produção de citocinas, pelos Linfócitos T, aumentando o número de células NK
Proteoglicanas	Aumenta a sobrevida de pacientes, melhorar a qualidade de vida e diminui em até 97% os sintomas da doença	Estimula as funções imunológicas e a atividade fagocitária dos macrófagos
Ergosterol	Inibi o crescimento tumoral, sem causar danos colaterais	Inibi a neovascularização induzida pelo crescimento do tumor
Arginina	Inibi o crescimento tumoral; diminui as perdas nitrogenadas; colabora para um balanço nitrogenado positivo	Aumenta do número de células NK e linfócitos T Helper; estimula a síntese de citocinas; promove o aumento da imunidade através da liberação de hormônio do crescimento, produz óxido nítrico, hidroxiprolina, e poliaminas

^iles 1997; Ikekawa 1969, Chen 2006; Mizuno 1998; Fortes et al 2006; Amazonas 2002; Zhao 2003; Gennari 2001; ^attila 2001; Kidd 2000; Kuo 2002; Takaku 2001; Novaes&Beal 2003; Novaes&Lima 1999.

As ações desses fungos e suas moléculas bioativas na prevenção e no tratamento do câncer necessitam ser melhor esclarecidas, entretanto pesquisas mostram que muitas dessas substâncias têm ação anticarcinogênica, antiviral, antitrombocítica, antibiótica, anitinflamatória e muitas outras funções que trazem benefícios à saúde ⁹.

2.2.3 ESTUDOS EXPERIMENTAIS COM COGUMELOS AGARICALES E OUTROS FUNGOS MEDICINAIS

Na literatura foram publicados resultados promissores em animais e *in vitro*, utilizando cogumelos medicinais no tratamento do câncer de mama. A quadro 2 trás o resumo dos trabalhos citados à baixo.

Takimoto *et al.* 2004, em ensaio clínico randomizado, administrou de forma oral extrato de *Agaricus blazei* em ratos. O grupo controle foi tratado oralmente com água. O estudo demonstrou aumento do número de células NK e incremento de linfócitos T citotóxico e de interferon-gama. A pesquisa indica que o extrato de cogumelo potencializa a atividade imunológica citotóxica inata e adaptativa ¹⁰.

Zao *et al.* 2003, através do isolamento da lectina contida em diversos tipos de cogumelos *Agaricaceae* mostrou os efeitos imunomoduladores, anti-tumoral e antiproliferativo da substância. A lectina contida no *Agaricus bisporus* demonstrou atividade antiproliferativa com as células do câncer de mama; já a lecitina do *Tricholoma mongolicum* mostrou atividade inibitória de células do mastocitoma (P815) *in vitro*¹¹.

O extrato de *Coriolus versicolor* em estudo *in vivo*, demonstrou redução tumoral significativa, em ratos inoculados com células do mastocitoma e tumor mamário. »O.»

Chen *et al.* 2006, analisou a atividade do extrato do cogumelo *Agaricus bisporus* no receptor da aromatase em células MCF-7 *in vivo* (ratos) e *in vitro* (células ovarianas de ratos). O extrato diminuiu a proliferação das células. Os ácidos linoléico e linolênico presentes no extrato inibiram a atividade da aromatase (enzima que estimula a produção estrogênio). pela mutação nos sítios de ação devido à interação ácido/sítio. O estudo *in vivo* mostrou que o extrato decresce a proliferação e o crescimento tumoral, sem

provocar efeitos na apoptose celular dos ratos¹³.

Grube *et al.* 2001, através de estudo com células de câncer de mama (MFC-7), mostrou que o extrato de *Agaricus bisporus* suprimiu a atividade da enzima aromatase reduzindo a produção de estrogênio, um dos principais responsáveis pelo surgimento do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa¹⁴.

Estudando células de câncer de mama (MDA-MB-231), Thyagarajan *et al.* 2007 mostraram que o extrato de *Ganoderma lucidum* diminuiu a proliferação celular e a formação de novas colônias celulares, por meio da regulação negativa da expressão do oncogene c-myc em células MDA-MB-231. Essa combinação demonstrou supressão da secreção do fator ativador de plasminogênio-uroquinase das células de câncer de mama, suprimindo assim o crescimento e a invasão metástica dos cânceres de mama¹⁵.

Petrova *et al.* 2007 observou, em estudo de células de câncer de mama (MCF7), que extratos de fungos inibiram significativamente os efeitos na ativação do fator nuclear kappa- β (NF- κ B). O estudo foi feito com 28 extratos de fungos dos quais mais de 40% demonstraram inibir a atividade mensageira do NF- κ B¹⁶.

Gu & Leonard 2006 relataram a ação de 38 espécies de cogumelos comestíveis no câncer de mama humano com células receptoras de estrógeno positivas (MCF-7) e negativas (MDA-MB-231, BT-20). Nos extratos aquosos das espécies *Coprinellus sp.*, *Coprinus comatus* e *Flammulina velutipes* foram identificados agentes anticancerígenos cuja atividade constitui a inibição do crescimento tumoral¹⁷.

Fang *et al.* 2006 investigaram *in vitro*, frações de etil-acetato do cogumelo Shiitake (*Lentinus edodes*) através de biotestes de apoptose e análise de ciclo celular em duas linhagens de células de carcinoma de mama humano (MDA-MB-453 e MCF-7). Os autores observaram atividade antiproliferativa em todas as linhagens. Houve indução

de apoptose em 50% das linhagens tumorais, mediada pela proteína pro-apoptótica bax que foi positivamente regulada. A análise de ciclo celular revelou parada do ciclo celular por decréscimo da fase S, que foi associada à indução dos inibidores de cdk p21 e à ¹⁸supressão das atividades de cdk4 e ciclina D1 .

Pesquisa realizada com células MCF-7 e MDA-MB-231, avaliou a eficácia de diversos tipos de extratos de cogumelos comestíveis. A citometria de fluxo revelou que o *Pleurotus ostreatus* inibiu a proliferação dessas células. Este cogumelo também induziu a expressão do supressor tumoral p53 e ciclina-dependente de quinase inibidor p21 (CIP1/WAF1), que inibiu a fosforilação da proteína retinoblastoma-Rb em células MCF-7¹⁹.

Estudo realizado por Jiang 2004 revelou que *Ganoderma lucidum* inibe a proliferação das células do câncer da mama MDA-MB-231. O *Ganoderma lucidum* através da inibição da Akt, inibi a atividade da NF-kappa(3 das células MDA-MB-231 reduzindo o seu crescimento . ²⁰

Talorete 2004 isolou células do câncer de mama (MCF-7), e expôs ao extrato aquoso do *Agaricus blazei Murill*. A pesquisa mostrou que o extrato foi capaz de reduzir em 67% a proliferação celular quando comparado ao grupo controle, relevando potencial anticarcinogênico do cogumelo²¹.

Vetvicka 2008, em estudo realizado com ratos inoculados com células do câncer de mama, observou uma diminuição na proliferação celular após a suplementação oral de (3-glucana extraída de cogumelos medicinais²². Da mesma forma, a diminuição da proliferação de células cancerígenas foi relatada nos estudos de Israilides 2008, com células do câncer de mama (MCF-7) e Silva, *et al.* 2008. utilizando a linhagem celular MDA-231 -MB²³²⁴.

Quadro 2. Efeitos imunomoduladores dos cogumelos Agaricales e outros fungos medicinais no câncer de mama: estudos em animais e *in vitro*.

Referência	Espécie de Cogumelo	Princípio Ativo	Grupo Alvo/Tumor	Resultados
10	Agaricus Blazei	Extrato aquoso de A. blazei	Ratos	t atividade imunológica
11	Tricholoma mongolicum	Lectina	Células do mastitoma (P815) <i>in vitro</i>	i proliferação das células tumorais
11	Agaricus bisporus	Lectina	Células de Câncer de mama (MCF-7)	Impediu a proliferação das MCF-7, devido ao bloqueio de importação de proteína para o núcleo
12	Coriolus versicolor	Extrato aquoso de C. versicolor	Ratos inoculados com células do mastocitoma e células de tumor mamário	1 crescimento das células tumorais
13	Agaricus bisporus	Extrato de A. bisporus	Células de câncer de mama inoculadas em ratos	i proliferação celular e crescimento tumoral
14	Agaricus bisporus	Extrato de A. bisporus	Células de câncer de mama <i>in vitro</i>	J. atividade da enzima aromatase e a produção de estrogênio
15	Ganoderma lucidum	Cogumelo Total	Células MDA-MB-231	4 do crescimento tumoral e da metástase
16	Diversos tipos de cogumelos	Cogumelo Total	Células MCF-7	Inibição da atividade mensageira do NF-KP
17	Diversos tipos de cogumelos	Cogumelo Total	Células MCF-7, MDA-MB-231 E BT-20	Inibição do crescimento tumoral
18	Lentinus edodes	Extrato Aquoso	MDA-MB-453 e MCF-7	t da atividade antiproliferativa
19	Pleurotus ostreatus	Extrato de P. ostreatus	MCF-7 e MDA-MB-231	Inibi a proliferação das células cancerígenas
20	Ganoderma lucidum	Extrato de G. lucidum	MDA-MB-231	Inibição da atividade do NF-Kappap
21	Agaricus blazei Murill	Extrato Aquoso	MCF-7	4/ em 67% a proliferação celular
22	Diversos tipos de cogumelos	Extrato do cogumelo	Células de câncer de mama <i>in vitro</i>	-i- a proliferação celular
23	Lentinus edodes	Extrato aquoso	MCF-7	4/ a proliferação celular
24	Phelinus linteus	Extrato aquoso	MDA-231-MB	4-a proliferação celular

2.2.4 ESTUDOS CLÍNICOS EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA COM COGUMELOS AGARICALES E OUTROS FUNGOS MEDICINAIS

Embora os resultados dos estudos clínicos não sejam consensuais com a utilização de cogumelos medicinais no tratamento coadjuvante do câncer de mama, a maioria sugere efeitos benéficos (Quadro 3).

Estudo realizado em pacientes com câncer de mama, a suplementação com *Agaricus sylvaticus* na dose de 1,6g, 4 vezes ao dia, aumentou o número das células NK (Natural Killers) em 75,7% dos pacientes submetidos ao estudo. Mais da metade dos pacientes tratados estava recebendo quimioterapia ou radioterapia, que normalmente reduz as células NK no corpo .²⁹

Gennari *et al.* 2002, relatando um estudo de caso de paciente com câncer de mama demonstrou que o uso de suplementação alimentar com *Agaricus sylvaticus* aumentou o número de células NK do tipo CD 56 no sangue e remitiu totalmente a metástase pulmonar²⁹.

See *et al.* 2002, em estudo clínico com diversos tipos de câncer incluindo o câncer de mama (estádio IV), forneceu aos pacientes um complexo de componentes imunomoduladores; dentre eles o chá de *Agaricus blazei* (10mg/dia). Seis meses após o início do tratamento, alguns pacientes tiveram aumento da atividade das células NK, dos níveis de TNF-a e de hemácias, de hemoglobina e de glutatona. Os receptores para TNF-a diminuíram. Diarréias e náuseas ocasionais foram relatadas, mas a qualidade de vida melhorou. A combinação de componentes imunoativos foi efetiva no aumento da função das células NK e de outros parâmetros imunológicos em pacientes em estágios avançados do câncer. Tomado-as combinações nutricionais possivelmente efetivas no tratamento de estágios tardios do câncer^{*,24}.

Dolby 1997 relata que a D-fração da (3-glucana (extraído do Maitake) e tabletes

de cogumelos *Grifola frondosa*, tiveram efeito positivo sobre o estado de saúde de 15 mulheres com câncer de mama incluídas no estudo. Houve uma melhoria nos parâmetros clínicos e os exames laboratoriais demonstraram melhora do sistema imunológico, além de reduzir a incidências de vômitos causados pela quimioterapia e aumentar o apetite das pacientes, reduzindo o grau de anorexia que também pode ser um efeito colateral dos tratamentos convencionais²⁵.

Hong *et al.* 2007 realizou um estudo com 362 mulheres entre 30 e 65 com câncer de mama. Foi mensurada a frequência de ingestão dos cogumelos por um questionário específico. Constatou-se que tanto a ingestão diária quanto o consumo dentro da média de frequência estavam inversamente relacionados aos riscos de câncer de mama, principalmente em mulheres pós-menopausa²⁶. Relato semelhante foi descrito por Shin 2010, no entanto o consumo de cogumelo medicinal revelou uma forte associação protetora em relação ao câncer de mama para mulher na pré-menopausa .

Quadro 3. Estudos clínicos em pacientes com câncer de mama em uso de cogumelos Agaricales e outros basidiomicetos, como tratamento coadjuvante.

Referência	Espécie de Cogumelo	Princípio Ativo	Grupo Alvo/Tumor	Resultados
25	Grifola frondosa	D-fração-P-Glucana e cogumelo total	15 mulheres	i tamanho tumoral, melhora nos parâmetros clínicos e bioquímicos, j dos vômitos e anorexia
26	Agaricus sylvaticus	Cápsula Cogumelo	35 mulheres	f 75% células Natural Killer
27	Agaricus sylvaticus	Cápsula Cogumelo	Paciente com câncer de mama e metástase pulmonar	I o número de células NK e CD 56; além de auxiliar na remissão total da metástase pulmonar
28	Agaricus blazei	Chá do cogumelo	20 mulheres com câncer de mama em estágio IV	f células NK, f TNF-a, hemácias, hemoglobina e glutatona. Melhora qualidade de vida
29	Diversos tipos de cogumelo	Cogumelo Total	362 mulheres	I no consumo de cogumelo J. o risco de câncer de mama
30	Diversos tipos de cogumelo	Cogumelo Total	358 mulheres	f no consumo de cogumelo J. o risco de câncer de mama

2.2.5 CONCLUSÃO

Os cogumelos medicinais, relatados em diversos estudos experimentais e clínicos publicados, têm demonstrado efeitos benéficos, na saúde e na qualidade de vida de pacientes com câncer de mama. O uso desse tipo de suplementação como terapia coadjuvante no tratamento do câncer de mama tem revelado resultados promissores. Entretanto, poucos são os artigos encontrados na literatura atual que relacionam o câncer de mama e a suplementação com cogumelos medicinais. Portanto, a condução de novos protocolos clínicos randomizados é necessária para elucidar os possíveis mecanismos de ação e os benefícios clínicos destes fungos no tempo de sobrevivência, evolução de clínica e na qualidade de vida de pacientes com câncer de mama.

2.2.6 REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer [INCA]. Estimativas 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; INCA, 2009 Brasil.
2. Guerra MR. Gallo CVM. Mendonça GAS. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. *Rev Brasil Cancerc*. 2005 Mai; 51 (3): 227-234.
3. Brito C. Portela MC. Vasconcellos MTL. Assistência oncológica pelo SUS a mulheres com câncer de mama no Estado do Rio de Janeiro. *Rev Saúde Pública* 2005; 39(6): 874-881.
4. Shang E. Weiss C. Post S. Kaehler G. The Influence of Early Supplementation of Parenteral Nutrition on Quality of Life and Body Composition in Patients With Advanced Cancer. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, Vol. 30, nº. 3, 2006 p. 222-230.
5. Novaes MRCG. Fortes RC. Efeitos antitumorais de cogumelos comestíveis da família agaricaceae. *Nutrição Brasil — Jul/Agost 2005*; 4 (4).
6. Novaes MRCG. Novaes LCG. Fármaco-nutrientes em cogumelos comestíveis Agaricales e outros basidiomicetos. *Rev Bras Nutr clin* 2005; 20(3): 181-187.
7. 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): 363-371.
8. Novaes MRCG, Fortes R, Melo A, Recova V. Alterations on the metabolism of lipids in post-surgery patients with colorectal câncer supplemented with fungus *Agaricus Sylvaticus*. *Clinical Nutrition*. 2005; 24(4): 672-672.
9. Novaes MRCG, Novaes LCG, Recova V, Melo A. Evaluation of acute toxicity of

edible mushroom *Agaricus Sylvaticus*. *Clinical nutrition*. 2005; 24(4) 672-672.

10. Takimoto H. Wakita D. Kawaguchi K. Kumazawa Y. Potentiation of cytotoxic activity in naive and tumor-bearing mice by oral administration of hot-water extracts from *Agaricus brazei* fruiting bodies. *Biol Pharm Bull*. 2004 Mar; v. 27, p. 404-406.

11. 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): 321-7.

12. Chu KKW. Ho SSS. Chow AHL. *Coriolus versicolor*: a medicinal mushroom with promising immunotherapeutic values. *J Clin Pharmacol J New Drugs* 2002; 42: 976-84-

13. Chen Soh SR. Phung S. Hug. Ye JJ. Kwok SL; Shrode GE. Belury M. Adams LS. Williams D. Anti-Aromatase Activity of Phytochemicals in White Button Mushrooms (*Agaricus bisporus*). *Cancer Res.*, v.66, p. 12026-12034, dez. 2006.

14. Grube JB. Eng ET. Kao YC. Kwon A. Chen S. White button mushroom phytochemicals inhibit aromatase activity and breast cancer cell proliferation. *Journal of Nutrition*, v.131, p. 3288-3293, dez. 2001.

15. Thyagarajan A, Zhu J, Sliva D. Combined effect of green tea and *Ganoderma lucidum* on invasive behavior of breast cancer cells. *Int J Oncol* . 2007 Apr; 30(4): 963-9.

16. Petrova RD, Mahajna J, Reznick AZ, Wasser SP, Denchev CM, Nevo E. Fungal substances as modulators of NF-kappaB activation pathway. *Mol Biol Rep*. 2007 Sep;34(3): 145-54.

17. Gu YH. Leonard J. In vitro effects on proliferation, apoptosis and colony inhibition in ER-dependent and ER-independent human breast cancer cells by selected mushroom species. *Oncol Rep*. 2006 Feb;15(2):417-23.

18. Fang N, Li Q, Yu S, Zhang J, He L, Ronis MJ, Badger TM. Inhibition of growth and induction of apoptosis in human cancer cell lines by an ethyl acetate fraction from shiitake mushrooms. *J Altern Complement Med*. 2006 Mar;12(2):125-32.
19. Jedinak A, Sliva D. *Pleurotus ostreatus* inhibits proliferation of human breast cancer and colon cancer cells through p53-dependent as well as p53-independent pathway. *Inter. Jour. Oncol*. 2008 Dec; 33(6): 1307-13.
20. Jiang J, Slivova V, Harvey K, Valachovicova T, Sliva D. *Gnoderma lucidum* suppresses growth of breast cancer cells through the inhibition of Akt/NF- κ B signaling. *Nutr Cancer*. 2004; 49(2): 209-16.
21. Talorete T.P, Isoda H, Maekawa T. *Agaricus blazei* (class basidiomycotina) aqueous extract enhances the expression of c-jun protein in MCF-7 cells. *Jour. Agric. Food Chem*. 2002 Aug 28; 50 (18): 5162-6.
22. Vetvicka V, Vashishta A, Saraswat-Ohri S, Vetvickova J. Immunological effects of yeast and mushroom derived beta-glucans. *J Med Food*; 11(4): 615-22, 2008 Dec.
23. Israilides C, Kletsas D, Arapoglou D, Philippousis A, Pratsinis H, Ebringerová A, *et al*. *In vitro* cytostatic and immunomodulatory properties of the medicinal mushroom *Lentinus edodes*. *Phytomedicine*; 15(6): 512-9, 2008 Jun.
24. Silva D, Jedinak A, Kawasaki J, Hañey K, Shirova V. *Phellinus linteus* suppresses growth angiogenesis and invasive behavior of breast cancer cells through inhibition of AKT signalling. *Br J Cancer*; 98(8): 1348 - 56, 2008 Apr.
25. Gennari J, Gennari M, FELIPPE JR. J. O *Agaricus sylvaticus* aumenta o número de células Natural Killer em pacientes com câncer. *Revista de Medicina Complementar*, v.7, p.42, 2001.
26. Gennari JL, Veronesi R, Gennari MS. Uso do cogumelo *Agaricus sylvaticus* como complemento terapêutico em paciente com câncer de mama e metástase pulmonar.

Revista Brasileira de Medicina, São Paulo, v.59, n. 7, p. 237-238, jul. 2002.

27. See D. Mason S. Roshan R. Increased tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and natural killer cell (NK) function using an integrative approach in late stage cancers.

Immunol Invest, v. 31, p. 137-153. mai. 2002.

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

29. Hong SA. Kim K. Nam SJ, Kong G Kim MK. A case-control study on the dietary' intake of mushrooms and breast cancer risk among Korean women. Int J Cancer; 122(4):919-23. 2008 Feb 15.

30. Shin A, Kim J. Lim SY, Kim G, Sung MK. Lee ES, *et al.* Dietary mushroom intake and risk of breast cancer based on hormone receptor states. Nutr Cancer; 62(4): 476-83,2010 May.

2.3 REFERÊNCIAS

- Abbas A K, Fausto N, Kumar V, Robbins & Cotran - Patologia - Bases patológicas da doença. 7ª ed. 2005. Elsevier
- Adachi Y, Ishii T, Ikeda Y, Hoshino A, Tamura H, Aketagawa J, *et al.* Characterization of P-glucan recognition site on C-type lectin, Dectin-1, *Infection and Immunity* 2004; july:4159-71.
- Albala C, Vio F, Yanez M. Transición epidemiológica en América latina: comparación de cuatro países. *Rev Med Chil.* 1997 Jun; 125 (6): 719-27
- Amazonas MALA. Importância do uso de cogumelos: aspectos nutricionais e medicinais. Embrapa: Recursos Genéticos e Biotecnológicos; 2002. p. 143 - 61.
- Boggiolo L. Patologia. 7ª ed. Ano 2006. Guanabara Koogan
- Bonassa EM. *Enfermagem em terapêutica oncológica.* São Paulo: Editora Atheneu. 2000
- Bonassa, EM. *Enfermagem em Quimioterapia.* São Paulo: Atheneu. 1998.
- Borchers AT, Stem JS, Hackman RM, Keen CL, Gershwin ME. Mushroom, tumors and immunity. *PSEBM* 1999; 221(4): 281 -93.
- Brandão AP, Nogueira AR, Oliveira JE, Guimarães JI, Suplicy H, Brandão AA. (Coord). I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol* 2005;84(Supl I):1-28.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer [INCA], Estimativas de incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA. 2002 Brasil.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer [INCA], Controle do câncer de mama: documento de consenso. Rio de Janeiro: INCA 2004.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer [INCA]. Estimativas 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; INCA. 2009 Brasil.
- Brito C, Portela MC, Vasconcellos MTL. Assistência oncológica pelo SUS a mulheres com câncer de mama no Estado do Rio de Janeiro. *Rev Saúde Pública* 2005; 39(6): 874-881
- Brown GD, Gordon S. Fungal β -glucans and mammalian immunity. *Immunity* 2003;19:311-15.
- Brunner LS, Suddarth DS. Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica. 10ª Edição. Volume 2. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. 2004.

- Chang R. Functional property of eatable mushrooms. *Nutrition Reviews*. Washington. Nov 1996; vol 54 Iss. 11. Part 2 p. 91 -95
- Chen SC. Lu MK. Cheng JJ. Wang DL. Antiangiogenic activities of polysaccharides isolated from medicinal fung. *FEMS Microbiology Letters*. 2005; v. 249; p. 247-254
- Chen Soh SR. Phung S. Hug. Ye JJ. Kwok SL; Shrode GE. Belury M. Adams LS. Williams D. Anti-Aromatase Activity of Phytochemicals in White Button Mushrooms (*Agaricus bisporus*). *Cancer Res.*, v.66, p. 12026-12034, dez. 2006.
- Chu, E; DeVita, V. T. J. Principles of cancer management: Chemotherapy. *Irr. DeVita et al. Cancer: principles e practice of oncology*. 6^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins. Pp. 289-306.2001.
- Chu KKW. Ho SSS. Chow AHL. *Coriolus versicolor*: a medicinal mushroom with promising immunotherapeutic values. *J Clin Pharmacol J New Drugs* 2002; 42: 976-84
- Correia JM. *Biologia, Morfologia, Fisiologia e Reprodução de Cogumelos*. Embrapa: Recursos Genéticos e Biotecnológicos; 2002 p. 5 - 40
- Cuppari, L. *Nutrição: Nutrição Clínica no Adulto*. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar. UNIFESP/ Escola Paulista de Medicina. Editora Manole.2002. São Paulo.
- Dolby V. Na extract from maitake mushroom is na 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.
- Fang N, Li Q, Yu S, Zhang J, He L, Ronis MJ, Badger TM. Inhibition of growth and induction of apoptosis in human cancer cell lines by an ethyl acetate fraction from shiitake mushrooms. *J Altem Complement Med*. 2006 Mar;12(2):125-32.
- 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): 363-371.
- Fones RC, Taveira VC e Novaes MRCG. The immunomodulator role of β -D-glucans as co-adjuvant for cancer therapy. *Rev. Bras. Nutr.Clin.*2006; 21 (2): 163-168.
- Fristachi CL, Filho MAM, Soares CR, et al. Tratamento conservador dos carcinomas de mama localmente avançados T2 e T3 , após terapia neoadjuvante, com quadrantectomia e braquiterapia de alta taxa de dose como reforço de dose, teleterapia complementar e quimioterapia adjuvante. *Rev Bras Cancerologia* 2005; 51(2): 125-133
- Fuchs FD, Wannmacher L. *Farmacologia Clínica*. Guanabara Koogan. 2^a ed; 1998.
- Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Pesquisa. *Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003: análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e de estado*

nutricional no Brasil, Rio de Janeiro: IBGE, 2004. Relatório Final.

Gennari J. Gennari M. FELIPPE JR. J. O *Agaricus sylvaticus* aumenta o número de células Natural Killer em pacientes com câncer. *Revista de Medicina Complementar*, v.7, p.42, 2001.

Gennari JL. Veronesi R. Gennari MS. Uso do cogumelo *Agaricus sylvaticus* como complemento terapêutico em paciente com câncer de mama e metástase pulmonar. *Revista Brasileira de Medicina*, São Paulo, v.59, n. 7, p. 237-238, jul. 2002.

Gimenez DL. Quimioterapia. *In: Ikemori EHA, et al. Nutrição em oncologia*. 1ª ed. São Paulo: Lemar. p. 179-188. 2003.

Goodman. Gilman. *As bases farmacológicas da terapêutica*. Guanabara Koogan, 9ª ed; 1996.

Grube JB. Eng ET. Kao YC. Kwon A. Chen S. White button mushroom phytochemicals inhibit aromatase activity and breast cancer cell proliferation. *Journal of Nutrition*, v.131, p. 3288-3293. dez. 2001.

Gu YH, Leonard J. In vitro effects on proliferation, apoptosis and colony inhibition in ER-dependent and ER-independent human breast cancer cells by selected mushroom species. *Oncol Rep*. 2006 Feb;15(2):417-23.

Guerra MR. Gallo CVM. Mendonça GAS. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. *Rev Brasil Cancerc*. 2005 Mai; 51 (3): 227-234

Hegg R. Como diagnosticar e tratar: Câncer de mama. *Rev Bras Medicina*. 57(5) 2000.

Herbert JR. Ebbeling CB. Olendzki BC. et al. Change in women's diet and body mass following intensive intervention for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002; 20(15): 3302-16

Heys SD. Segar A. Payne S. Bruce DM. Kemohan N. Ermin O. Dietary supplementation with L-arginine: Modulation of tumor — infiltrating lymphocytes in patients with colorectal cancer. *British Journal of Surgery*. 1997; 84: 238-241.

Hong F, Yan J, Baran JL, Allendorf DJ, Hansen RD, Ostroff GR, et al. Mechanism by which orally administered p-l-3-glucans enhance the tumoricidal activity of antitumor monoclonal antibodies in murine tumor models. *The Journal of Immunology* 2004; 173:797-806.

Hong SA, Kim K, Nam SJ, Kong G, Kim MK. A case-control study on the dietary intake of mushrooms and breast cancer risk among Korean women. *Int J Cancer*; 122(4):919-23, 2008 Feb 15.

Ikekawa T. Uehara N. Maeda Y. Nakanishi M. Fukuoka F. Antitumor activity of aqueous extracts of edible mushrooms. *Cancer Res*. 1969; 29:734

Israilides C. Kletsas D. Arapoglou D. Philippousis A. Pratsinis H, Ebringerová A. et al.

In vitro cytostatic and immunomodulatory properties of the medicinal mushroom *Lentinus edodes*. *Phytomedicine*; 15(6): 512-9, 2008 Jun.

Jedinak A, Sliva D. Pleorotus ostreatus inhibits proliferation of human breast cancer and colon cancer cells through p53-dependent as well as p53-independent pathway. *Inter. Jour. Oncol.* 2008 Dec; 33(6): 1307-13.

Jiang J, Slivova V, Harvey K, Valachovicova T, Sliva D. GnoDERMA lucidum suppresses growth of breast cancer cells through the inhibition of Akt/NF- κ B signaling. *Nutr Cancer.* 2004; 49(2): 209-16.

Kern KA, Norton JA. Cancer cachexia. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* Vol 12, Issue 3, 1998 p. 286-298

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

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*. *J Lab clin Med.* 2002; 140(3): 176-87.

Lima FEL, Latorre MRDO, Costa MJC, Fisberg RM. Diet and cancer in northeast Brazil: evaluation of eating habits and food group consumption in relation to breast cancer. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro,* 24(4): 820-828. abr, 2008.

Lindequist U, Timo HJ, Niedermeyer and Wolf DJ. The pharmacological potential of mushrooms. *Evid Compl Altem Med.* 2005 2 (3): 285 - 299.

Liu KJM. Cancer cachexia: implications for clinical practice. *Nutrition and cancer.* American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, 2001.

Mahan LK, Escott-Stump S, Krause - *Alimentos, Nutrição e Dietoterapia.* São Paulo: Roca. IIª Ed. 2005.

Maluf MFM, Mori LJ, Barros ACS. O impacto psicológico do câncer de mama. *Revista Brasileira Cancerologia.* 2005; 51(2): 149-154

Manila P, Suonpää K, Piironen V. Functional properties of edible mushrooms. *Nutrition.* 2000. Vol 16:nº 7/8; p. 694-6

Mattila P, Salo-Vaananen P. Basic composition and amino acid contents of mushrooms. *J Agric Food Chem.* 2002; 186: 267 - 73.

Melo CFE. Quimioterapia neoadjuvante para o tratamento do câncer de mama. Avaliação clínica, imunológica e psicológica comparada ao índice de resposta. Tese [Dissertação - Mestrado em Ciências da Saúde] Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. 1999

Miles P, Chang ST. *Mushrooms biology. Concense basics and current developments.* Singapore World Scientific. 1997.

Mizuno M. Morimoto M. et al. Polysaccharides from *Agaricus blazei* Stimulate Lymphocyte T- Cell Subsets in Mice. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, v. 62, p.434-437. 1998.

Mizuno TK. *Agaricus blazei* Murrill medicinal and dietary effects. *Food Rev Int* 1995;11:167-72.

Moura-Gallo CV. Mutações no gene TP53 em tumores malignos de mama: associação com fatores de risco e características clínico-patológicas, inclusive risco de óbito, em pacientes residentes no Rio de Janeiro. *Rev. Bras, de Epidemiol.* São Paulo. v.7, n. 2. Pp. 167-175,2004.

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.

Neumann AICP. Abreu ES. Torres EAFS. Alimentos saudáveis, alimentos funcionais, fármaco alimentos, nutracêuticos...Você já ouviu falar? *Rev Higiene Alimentar.* Abril 2000; Vol 14, nº71 p. 19-23

Novaes MRCG, Fortes R, Melo A, Recova V. Alterations on the metabolism of lipids in post-surgery patients with colorectal câncer supplemented with fungus *Agaricus Sylvaticus*. *Clinical Nutrition.* 2005; 24(4): 672-672.

Novaes MRCG, Novaes LCG, Recova V, Melo A. Evaluation of acute toxicity of edible mushroom *Agaricus Sylvaticus*. *Clinical nutrition.* 2005; 24(4) 672-672.

Novaes MRCG. Beal FL. Suporte nutricional com arginina: perspectivas terapêuticas em portadores de câncer. *Rev SBRAFH.* 2003;1:14-9

Novaes MRCG. Fortes RC. Efeitos antitumorais de cogumelos comestíveis da família agaricaceae. *Nutrição Brasil - Jul/Agost* 2005; 4 (4)

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

Novaes MRCG. Lima LAM. Ribeiro JEG. Magalhães AV. Souza MV. Morhy L. Efeitos farmacológicos da suplementação dietética com arginina a 6% em tumores experimentais. *Rev Metab Nutr.* 2003; 7(2): 230-6.

Novaes MRCG. Novaes LCG. Fármaco-nutrientes em cogumelos comestíveis Agaricales e outros basidiomicetos. *Rev Bras Nutr clin* 2005; 20(3): 181-187

Novaes MRCG. Novaes LCG. Taveira VC. Natural Products from *Agaricales* Medicinal Mushrooms: Biology, Nutritional Properties, and Pharmacological Effects on Cancer. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2007; 53(4): 411-420.

Oliveira VM. Aldrighi JM. Nova alternativa farmacológica na prevenção do câncer de mama após a menopausa. *Rev. Assoe. Med. Bras.* São Paulo. 2006 Jul./Ago: 52(4)

- Oliveira VM, Aldrighi JM, Rinaldi JF. Quimioprevenção do câncer de mama. Rev Assoc Méd Bras 2006; 52(6): 453-9
- Percario S, Naufal AS, Gennari MS, Gennari JL. Antioxidant activity of edible blushing wood mushroom *Agaricus sylvaticus* schaeff. (*Agaricomycetidae*) In vitro. International Journal of Medicinal Mushrooms, 11 (2): 000-000. 2009
- Percario S, Odorizzi VF, Souza DRS, Pinhel MAS, Gennari MS, Gennari JL, Godoy MF. Edible Mushroom *Agaricus sylvaticus* can prevent the onset of atheroma plaques in hipercholesterolemic rabbits. Cellular and Molecular Biology, 54, 1055 - 1061. 2008
- Perez E, Muss HB. Optimizing adjuvant chemotherapy in early-stage of breast cancer. Oncology. 19(4): 1759-67. 2005
- Perry, M. C. (2001). *The Chemotherapy Sourcebook*, 3^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins.
- Petrova RD, Mahajna J, Reznick AZ, Wasser SP, Denchev CM, Nevo E. Fungal substances as modulators of NF-kappaB activation pathway. Mol Biol Rep. 2007 Sep;34(3): 145-54.
- Pinho VFS, Coutinho ESF. Variáveis associadas ao câncer de mama em usuárias de unidades de saúde. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 23(5): 1061-1069, mai, 2007.
- Pinotti JA. Enfoque: câncer de mama. Rev Ginecol Obstet. 1991; 2: 151-2
- Pisters PW, Pearlstone DB. Protein and amino acid metabolism in cancer cachexia: Investigate techniques and therapeutic interventions. Crit Rev In Clin Lab Sciences. 1993; 30 (3): 223-272.
- Recine E, Radaelli P. Alimentação e Cultura. Disponível em: http://dtr2001.saude.gov.br/bvs/publicacoes/alimentacao_cultura.pdf
- Riboli E, Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. Am J Clin Nut 2003; 78 (3): 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.
- Robles SC, Galanis E. Breast cancer in Latin America and Caribbean. Rev Panam Salud Publica. 2002 Mar; 11(3): 178-85
- Rock CL, Demark-Wahnefried W. Do weight and diet affect breast cancer recurrence? Journal of Clinical Oncology. August. 2002.

Salud A, Saigi E, Batiste-Alentom E, Losa F, Cirera L, Mendez M, Campos JM, Galan A, Escudero MP, Nogue M. Randomized phase IV trial of oral tegafur and low dose leucovorin versus intravenous 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer (ACC): final results [abstract], Proc Am Soc Clin Oncol. 2004;23:257.

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.

See D, Mason S, Roshan R. Increased tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and natural killer cell (NK) function using an integrative approach in late stage cancers. Immunol Invest, v. 31. p. 137-153, mai. 2002.

Shang E, Weiss C, Post S, Kaehler G. The Influence of Early Supplementation of Parenteral Nutrition on Quality of Life and Body Composition in Patients With Advanced Cancer. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, Vol. 30, n° 3, 2006 p. 222-230

Shin A, Kim J, Lim SY, Kim G, Sung MK, Lee ES, *et al.* Dietary mushroom intake and risk of breast cancer based on hormone receptor states. Nutr Cancer; 62(4): 476-83, 2010 May.

Silva D, Jedinak A, Kawasaki J, Harvey K, Shirova V. Phellinus lentus supresses growth angiogenesis and invasive behavior of breast cancer cells through inhibition of AKT signalling. Br J Cancer; 98(8): 1348 — 56, 2008 Apr.

Silva P. Farmacologia. Guanabara Koogan, 6^d ed; 2002

Starlin N, Chan I, Norman AR, Tait D, Iveson T, Hill M, *et al.* A randomized comparison between six months of bolus fluorouracil (5-FU) Leucovorin (LV) and twelve weeks of protracted venous infusion (PVI) 5 FU as adjuvant treatment in colorectal cancer: an update with follow-up. Proc Am Soc Clin Oncol. 23: 25. 2004.

Takeshi T, Yoshiyuki K, Hiromichi O. Isolation of an antitumor compound from *Agaricus blazei* Murill and its mechanism of action. J Nutr. 2001; 131:1409-413.

Takimoto H, Wakita D, Kawaguchi K, Kumazawa Y. Potentiation of cytotoxic activity in naive and tumor-bearing mice by oral administration of hot-water extracts from *Agaricus brazei* fruiting bodies. Biol Pharm Bull. 2004 Mar; v. 27, p. 404-406.

Talorete T.P, Isoda H, Maekawa T. *Agaricus blazei* (class basidiomycotina) aqueous extract enhances the expression of c-jun protein in MCF-7 cells. Jour. Agric. Food Chem. 2002 Aug 28; 50 (18): 5162-6.

Tiezzi DG. Epidemiologia do câncer de mama. Rev. Bras. Ginecol Obstetr, 2009, 3(5): 213-215.

Tozer GM, Prise VE, Chaplin DJ. Inhibition of nitric oxide synthase induces a selective in tumor blood flow that is reversible with L-arginine. Cancer Research. 1997; 57:948-955.

Thyagarajan A, Zhu J, Sliva D. Combined effect of green tea and *Ganoderma lucidum* on invasive behavior of breast cancer cells. *Int J Oncol*. 2007 Apr; 30(4): 963-9.

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

Urban AF. Uriartt AH. Princípios e cultivos de cogumelos pela técnica “Jun-Cao”. *Embrapa: Recursos Genéticos e Biotecnológicos*; 2002. p. 50-83.

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

Vetvicka V, Vashishta A, Saraswat-Ohri S, Vetvickova J. Immunological effects of yeast and mushroom derived beta-glucans. *J Med Food*; 11(4): 615-22, 2008 Dec.

Waitzberg DL. Nutrição e Câncer. *Nutrição em Pauta* 2002;10 (56): 32-40

Wasser SP. Medicinal Mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Appl microbiol Biotechnol* 2002; 60: 258-74

Wasser SP, Weis AL. Medicinal Properties of Substances Occurring in Higher Basidiomycetes Mushrooms: Current Perspectives(Review). *Intern Jour of Med Mushr*. 1999. Vol 1,31-62

Willment JA, Gordon S, Brown GD. Characterization of the human P-glucan receptor and its alternatively spliced isoforms. *The journal of biological chemistry* 2001; 276 (47), November: 43818-43823.

World Health Organization. Policies and managerial guidelines for national cancer control programs. *Revist Panam Salud Publica*. 2002 Nov; 12 (5): 366-70

Zhang M, Cui SW, Cheing PCK, Wang Q. Antitumor polysaccharides from mushrooms: a review on their isolation process, structural characteristics and antitumor activity. *Trends in Food science & Technology*. 2007; v.18; p. 4-19.

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): 321-7.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar os aspectos nutricionais, hematológicos, imunológicos e as alterações gastrointestinais de pacientes com câncer de mama em tratamento quimioterápico e suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus*.

3.2 Objetivos Específicos

=> Avaliar as alterações nutricionais das pacientes com câncer de mama após a administração suplementar de fungos *Agaricus sylvaticus*.

=> Avaliar os efeitos imunológicos de fungos *Agaricus sylvaticus* em pacientes com câncer de mama em tratamento quimioterápico

=> Avaliar os efeitos de fungos *Agaricus sylvaticus* sobre o sistema hematopoiético de pacientes com câncer de mama

=> Avaliar as alterações gastrointestinais das pacientes com câncer de mama, em tratamento convencional, após a suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus*.

MATERIAIS E MÉTODOS

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo de Estudo

Foi realizado um ensaio clínico randomizado, placebo-controlado e duplo-cego, com alocação aleatória das pacientes nos grupos de estudo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, sob o protocolo nº 041/2007. As pacientes que concordaram em participar voluntariamente da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE.

4.2 Delimitação do Universo

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

As pacientes foram selecionadas de acordo com os seguintes critérios de inclusão: pacientes portadoras de câncer de mama, com idade entre 40 e 65 anos, com estadiamento II e III e que estivessem em tratamento quimioterápico.

Foram excluídas deste estudo, pacientes em uso de medicamento auto-imune, corticosteróide e imunoglobulina, imunoterapia, aquelas que apresentarem quadro de severa desnutrição, pacientes diabéticas, com segundo diagnóstico neoplasia, pacientes com câncer em estádios I e IV, com síndromes dissabsortivas, pacientes com outras neoplasias, diagnosticadas com hipotireoidismo e hipertireoidismo, pacientes com funções renais e hepáticas anormais, pacientes com distúrbios mentais graves e gestantes.

Após serem seguidos os critérios de inclusão e exclusão, as pacientes foram convidadas, à participação voluntária na pesquisa, após esclarecimentos do funcionamento da mesma. As pacientes que aceitaram participar da pesquisa realizaram a primeira consulta onde as explicações e orientações foram lembradas. Confirmou-se o não uso de outra terapia alternativa, para não interferir nos resultados da pesquisa. A

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 livre e esclarecido (TCLE) (Anexo 1).

Um total de 64 pacientes aceitou participar da pesquisa. Destas, duas fizeram parte do estudo piloto onde foram, posteriormente, descartadas da amostragem final. Dezesesseis pacientes desistiram de participar da pesquisa durante o tratamento por diversos motivos.

A amostra final foi constituída de 46 mulheres com câncer de mama, sendo 26 mulheres com 3 ciclos de quimioterapia e 20 mulheres com 6 ciclos de quimioterapia. Das mulheres com 3 ciclos de quimioterapia 14 foram diagnosticadas em estádios II e 12 em estágio III. Das pacientes com 6 ciclos de quimioterapia 10 foram em estágio II e 10 em estágio III. As pacientes foram separadas em grupo placebo [(grupo de 3 ciclos, n= 13), (grupo de 6 ciclos, n=10)], e suplementado com fungo *Agaricus sylvaticus* [(grupo de 3 ciclos, n= 13), (grupo de 6 ciclos, n=10)].

O tipo de tratamento quimioterápico utilizado foi o preconizado pelo ministério da saúde, para o tratamento de câncer de mama em estádios II e III. A amostra final apresentou 80% (n = 36) de ciclo de CMF: ciclofosfamida, metrotexato, 5-fluoracil; e 20% (n = 10) ciclo de FAC: 5-fluoracil, andriamicina, ciclofosfamida (Brasil, 2004).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, sob o protocolo nº 041/2007.

4.3 Casuística

O estudo foi realizado com 46 mulheres, diagnosticadas com câncer de mama em estádios II e III e em tratamento quimioterápico no Hospital de Base do Distrito Federal. Primeiramente, as pacientes foram separadas de acordo com o número de ciclos

de quimioterapia aos quais seriam submetidas. Esses grupos foram divididos em dois grupos: (1) tratado com cogumelo e (2) controle - tratado com placebo, sendo que ambos receberam o tratamento convencional durante todo o estudo. O tempo de seguimento das pacientes foi de 3 e 6 meses, totalizando 3 ou 6 consultas.

A randomização foi orientada por estatístico responsável e foi realizada de acordo com a captação das pacientes. A cada paciente captada foi entregue um tipo de frasco com embalagem característica preta ou vermelha, correspondendo ao cogumelo e placebo respectivamente.

4.4 Origem do cogumelo *Agaricus sylvaticus*

O cogumelo foi originário de um produtor credenciado da Empresa Brasileira de Agropecuária - Embrapa, situado na região de Tapiraí. Estado de São Paulo.

A análise da composição de *Agaricus sylvaticus* foi realizada no *Japan Food Research Laboratories Center* e revelou a presença de carboidratos (18,51 g/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.

4.5 Forma e Período de Suplementação do cogumelo *Agaricus sylvaticus*

Os comprimidos foram utilizados pelos pacientes na dosagem de 2,1 g/dia, com a periodicidade de três 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 (dois pela manhã, dois à tarde e dois à noite nos intervalos entre as refeições), durante um período de até seis meses.

4.6 Evolução Clínica

As consultas com a coleta de dados antropométricos, dietéticos, entre outros, foram realizadas no Ambulatório de Oncologia do Hospital de Base do Distrito Federal no período de Fevereiro de 2007 a julho de 2009.

O período de acompanhamento dos pacientes foi de até seis meses, sendo que as consultas eram marcadas a cada 30 dias ou a cada ciclo de quimioterapia.

Todos os pacientes permaneceram com dieta habitual.

Foram realizados até 06 (seis) exames laboratoriais para análise do hemograma completo: imediatamente antes do início da suplementação, posteriormente durante os meses de acompanhamento do tratamento.

A evolução das alterações gastrointestinais foi realizada durante todas as consultas.

Todos os pacientes foram contatados 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.

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

4.7 Critérios de Avaliação Nutricional

Foi utilizada ficha especial para a avaliação nutricional que foi 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, 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 sugiram 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).

A circunferência da cintura - CC foi aferida utilizando fita métrica não extensível, circundando a paciente na linha natural da cintura, ou seja, a região mais estreita entre o tórax e o quadril, circunferência do quadril - CQ, foi aferida com fita métrica circundando a paciente na região de maior perímetro do quadril, relação cintura quadril - RC/Q, método descrito por Brandão 2004.

As medidas das pregas cutâneas foram obtidas de acordo com procedimentos descritos Cuppari 2002, segundo por Lohman *et al.* : subescapular-PCSE (a prega foi aferida no local abaixo do ângulo inferior da escápula com a pele levantada a um centímetro abaixo do ângulo inferior da escápula de tal forma que se formasse um ângulo de 45 graus entre esta e a coluna vertebral), tricipital-PCT (medida com adipômetro, no ponto médio entre o acrômio e olécrano do braço não-dominante, fletido a 90 graus desprendendo o tecido muscular e o adipômetro em ângulo reto), bicipital-PCB (a prega foi aferida no paciente com a palma da mão voltada para fora, foi

marcado o local de medida um centímetro acima do local marcado para a prega tricipital, segurando a prega verticalmente aplicando o calibrador no local marcado) e supriliaca-PCSI (a prega foi formada na linha média axilar com o dedo indicador logo acima da crista ilíaca, na posição diagonal seguindo a linha de clivagem natural da pele do lado direito do paciente).

As pregas cutâneas foram aferidas utilizando o compasso Cescorf®, de leitura rápida, escala de 0 - 60 mm e resolução de 1 mm. Foram realizadas três medidas consecutivas para cada prega e considerou-se a média aritmética dos valores aferidos.

A estimativa da gordura corporal, a partir das pregas cutâneas, foi feita de acordo com o procedimento de Durnin & Womersley, descritos por Cuppari 2002, que utiliza o logaritmo do somatório de quatro pregas cutâneas (PSE, PT, PB e PSI) para cálculo da densidade corporal e a equação de Siri, para estimativa final do percentual de gordura (%GC). A partir deste valor foi utilizado o parâmetro de Lohman *et al.* 1992 como referência para o diagnóstico da %GC, também descritos por Cuppari 2002.

Em relação ao IMC, os parâmetros estabelecidos pela OMS classificam o estado nutricional para adultos em magreza (inferior a 18,5 kg/m²), eutrofia (entre 18,5 a 24,9 kg/m²), sobrepeso (entre 25,0 a 29,9 kg/m²) e obesidade (superior a 30,0 kg/m²). Os idosos, idade superior a 60 anos, também foram classificados utilizando o IMC descrito por Cuppari 2002, segundo Lipschitz 1994 em desnutridos (inferior a 22,0 kg/m²), eutróficos (entre 22,0 a 27,0 kg/m²) e obesos ou sobrepeso (superior a 27,0 kg/m²).

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 *Frankfört*, 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 o estadiometro do hospital, localizado no ambulatório de oncologia do Hospital de Base do Distrito Federal. O estadiometro estava afixado em parede plana, sem rodapé, a 2 m do chão, sendo essa a altura máxima do aparelho.

Para classificação da PCT adotou-se a adequação de Blackburn 1979 conforme percentil 50 de Frisancho 1990, métodos estes descritos por Cuppari, 2002. Em relação aos parâmetros de classificação de CC e RC/Q foram utilizados como ponte de corte para risco, os valores maiores ou iguais a 80 e maior que 0,85, respectivamente. Esses valores são estabelecidos pela OMS 1998 e reconhecidos pela Diretriz Brasileira de Obesidade.

4.8 Avaliação 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 á vácuo 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.

Em relação ao hemograma completo, as amostras coletadas e as análises realizadas segundo rotina do laboratório.

Foram verificados os sintomas (constipação, diarreia, náuseas, vômitos e febre) apresentados pelos pacientes no decorrer das consultas através da utilização de formulário-padrão e, anamnese dirigida-padrão, além das alterações no apetite.

4.9 Estudo Piloto

O objetivo do estudo piloto foi avaliar previamente as variáveis a estudar, padronizar todos os procedimentos técnicos a serem realizados na investigação, além de aferir os instrumentos a serem utilizados e promover as correções e ajustes necessários ao estudo.

Foram alocadas no estudo piloto 02 (duas) pacientes com câncer de mama, as quais foram excluídas da amostragem. Estas pacientes receberão a suplementação dietética com cogumelo ou placebo 2 vezes ao dia. Os parâmetros a serem avaliados serão: estado nutricional, tempo de tratamento quimioterápico, alterações hematológicas, evolução clínica, ocorrência de distúrbios gastrointestinais.

4.10 Análise Estatística

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

Os valores nutricionais e hemograma completo foram comparados e analisados, através da utilização dos testes estatísticos *T-student* e Fisher, realizados pelos programas Microsoft Excel 2003 e R - Project, versão 2.11.1 ("*R & R*" of the *Statistics Department of the University of Auckland, New Zealand*). Os resultados foram considerados significativos para um valor de $p < 0,05$.

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

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM
COGUMELOS AGARICUS SYLVATICUS NO ESTADO
NUTRICIONAL E NA DIMINUIÇÃO DOS SINTOMAS
CAUSADOS PELA QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES
COM CÂNCER DE MAMA**

*EFFECT OF DIETARY SUPPLEMENTATION WITH AGARICUS
SYLVATICUS FUNGUS IN NUTRITIONAL STATUS AND DECREASE OF
SYMPTOMS CAUSED BY CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH
BREAST CANCER*

RESUMO

Introdução: Pacientes com câncer tendem a desenvolver alterações nutricionais e clínicas durante o processo da doença. Fungos medicinais podem estimular o organismo, diminuindo os efeitos colaterais do tratamento, melhorando a qualidade de vida desses pacientes. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* nos parâmetros clínicos e nutricionais de pacientes com câncer em tratamento quimioterápico. **Metodologia:** Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, realizado no Hospital de Base do Distrito Federal por até seis meses. Amostra constituída de 46 pacientes, estádios II e III seguindo determinados critérios de inclusão e exclusão, separados em dois grupos: suplementado com *Agaricus sylvaticus* (2,1 g/dia) e placebo. Realizadas três/seis avaliações durante o tratamento. Resultados analisados pelos programas Microsoft Excel 2003 e R - versão 2.11.1 com $p \leq 0,05$. **Resultados:** Observou-se, em ambos os grupos um o diagnóstico de sobrepeso e obesidade. Houve melhora nos parâmetros clínicos e no funcionamento do trato gastrointestinal para o grupo suplementado com *Agaricus sylvaticus*. Em relação às queixas de falta de apetite houve diminuição de 20%, 92,8 % não relataram alterações no funcionamento do intestino e mais 80% não relatou queixa de náusea ou vômito. Estas alterações não foram observadas no grupo placebo. **Conclusão:** Os resultados sugerem que a suplementação dietética com *Agaricus sylvaticus* diminui os efeitos colaterais causados pelo tratamento quimioterápico em pacientes com câncer de mama.

Palavras-chave: Alterações nutricionais, Trato gastrointestinal. Efeitos colaterais da quimioterapia, *Agaricus sylvaticus*.

ABSTRACT

Introduction: Patients with cancer tend to develop clinical and nutritional changes during the disease process. Medicinal fungi can stimulate the body, reducing the side effects of treatment, improving quality of life of these patients. **Objective:** The objective of this study was to evaluate the effects of dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* in clinical and nutritional parameters in cancer patients undergoing chemotherapy. **Methodology:** Clinical randomized double-blind, placebo-controlled study, conducted at the Hospital of the Federal District for up to six months. Sample consisted of 46 patients, stage II and III following specific inclusion and exclusion criteria, separated into two groups: supplemented with *Agaricus sylvaticus* (2.1 g / day) and placebo. Performed three to six evaluations during treatment. Results were analyzed with Microsoft Excel 2003 and R - version 2.11.1 $p \leq 0.05$. **Results:** We observed in both groups a diagnosis of overweight and obesity. There was improvement in clinical parameters and gastrointestinal function for the group supplemented with *Agaricus sylvaticus*. In relation to complaints of poor appetite decreased 20%, 92.8% reported no changes in the functioning of the intestine and another 80% reported no complaints of nausea or vomiting. These changes were not observed in the placebo group. **Conclusion:** The results suggest that dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* decreases side effects caused by chemotherapy in patients with breast cancer. **Keywords:** Nutritional, gastrointestinal tract, side effects of chemotherapy, *Agaricus sylvaticus*.

5.1.1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CAM) representa a neoplasia maligna de maior incidência em mulheres no Brasil e no mundo. O Ministério da Saúde (MS) estima para o ano de 2011 um aumento na incidência da doença no Brasil, chegando à estimativa de mais de 49 mil casos. O CAM é um tipo de câncer com bom prognóstico, no entanto muitas mulheres ainda vão a óbito pela doença, devido ao diagnóstico estabelecidos de forma tardia^{1,2}.

Diversas pesquisas têm revelado que o CAM está diretamente ligado ao processo de urbanização da sociedade. O MS estima que a maior incidência de CAM ocorra no Sul e no sudeste do país nos próximos anos³.

Na intenção de diminuir os casos de CAM, estudos têm buscado conhecer quais os fatores de risco mais inerentes a doença. Alguns deles já estão bem estabelecidos, tais como: menarca precoce, nuliparidade, idade do primeiro filho acima dos 30 anos, uso de anticoncepcionais orais, menopausa tardia e a terapia de reposição hormonal. Contudo, alguns fatores estão associados a um menor risco de CAM, como a amamentação, a prática de atividade física e a alimentação saudável com a manutenção do peso corporal¹⁷.

Muitos estudos têm revelado que o perfil nutricional das pacientes com CAM são de mulheres obesas ou com sobrepeso. Além de serem sedentárias e apresentarem hábitos alimentares inadequados⁷⁹.

A alimentação característica da sociedade moderna e urbanizada converge para um padrão alimentar com elevado teor de gorduras totais, colesterol, carboidratos refinados e baixo teor de ácidos graxos insaturados, fibras, frutas, vegetais. Além dos aditivos químicos utilizados na conservação dos alimentos industrializados e dos hormônios e agrotóxicos quase sempre empregados na pecuária e agricultura^{3,9n}.

Estudos experimentais têm mostrado uma relação direta entre este tipo de alimentação e o desenvolvimento do câncer e de outras doenças crônicas não transmissíveis. Alguns estudos mostram uma relação entre maus hábitos alimentares, obesidade e o surgimento do câncer de mama⁹¹⁴.

O desenvolvimento da desnutrição em pacientes com câncer é comum e normalmente está associado ao diagnóstico de cânceres gastrintestinais. No câncer de mama a desnutrição não é muito comum. Contudo não é menos importante visto que os efeitos colaterais dos tratamentos convencionais influenciam diretamente no estado nutricional dos pacientes¹⁵¹⁹.

No câncer a desnutrição é conhecida como caquexia. As principais manifestações clínicas são anorexia, perda tecidual, atrofia da musculatura esquelética, miopatia, perda rápida de tecido gorduroso, atrofia dos órgãos viscerais e anergia¹⁵¹⁹.

A caquexia no câncer não tem etiologia bem definida; contudo estudos revelam o papel das citocinas, na síndrome da caquexia no câncer¹⁵¹⁹. As citocinas que desempenham papel nessa síndrome incluem o fator de necrose tumoral (TNF- α), caquetina, interleucina-1, interleucina-6, interferon-gama; essas substâncias por meio de efeitos fisiológicos, produzem alterações metabólicas e no hospedeiro¹⁵¹⁹.

Além dos fatores associados ao desenvolvimento tumoral, o tratamento utilizado na cura do câncer, como a quimioterapia, podem levar os pacientes à desnutrição, devido aos efeitos colaterais como náuseas, vômitos, diarreia, mucosites e anorexia diminuindo de forma significativa o aporte calórico e a absorção dos nutrientes²⁰²¹.

Melhorar a qualidade de vida dos pacientes com câncer é o objetivo de muitas pesquisas realizadas atualmente. Novas alternativas terapêuticas para estes pacientes têm sido o alvo de muitos estudos; algumas pesquisas tentam comprovar os efeitos imunomoduladores da suplementação dietética com o cogumelo *Agaricus sylvaticus* no

uso coadjuvante com terapias tradicionalmente utilizadas contra as neoplasias malignas

2225

Este estudo tem como objetivo avaliar os efeitos da suplementação dietética com cogumelo *Agaricus sylvaticus* no estado nutricional e na diminuição dos sintomas causados pelo tratamento quimioterápico em pacientes diagnosticadas com câncer de mama.

5.1.2 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1.2.1 Metodologia do estudo

Foi realizado 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 041/2007. O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido das pacientes, cuja participação foi voluntária, após tomarem conhecimento dos procedimentos do estudo. O trabalho foi desenvolvido no Ambulatório de Oncologia do Hospital de Base do Distrito Federal, Brasil, no período de setembro de 2007 a julho de 2009.

5.1.2.2 Amostra

A amostra foi constituída de 46 mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico. Primeiramente, as pacientes foram separadas de acordo com os ciclos de quimioterapia prescritos pela equipe médica, sendo 26 mulheres com 3 ciclos e 20 mulheres com 6 ciclos de quimioterapia. Das mulheres com 3 ciclos de quimioterapia, 14 foram diagnosticadas em estádios **II** e 12 em estágio **III**. Das pacientes com 6 ciclos de quimioterapia, 10 estavam em estágio **II** e 10 em estágio **III**. As pacientes foram separadas em grupo placebo (grupo de 3 ciclos, n= 13; grupo de 6 ciclos, n=T0), e suplementado com cogumelo *Agaricus sylvaticus* (grupo de 3 ciclos, n= 13; grupo de 6 ciclos, n=10). O tempo de seguimento das pacientes foi de 3 ou 6 meses, totalizando 3

ou 6 consultas.

As pacientes foram selecionadas de acordo com os seguintes critérios de inclusão: pacientes portadoras de câncer de mama, com idade entre 40 e 65 anos, com estadiamento **II** ou **III** e que estivessem em tratamento quimioterápico.

5.1.2.3 Extrato com cogumelo *Agaricus sylvaticus*

O cogumelo *Agaricus sylvaticus*, foi obtido de um produtor, credenciado pela Empresa Brasileira de Agropecuária - Embrapa, da região de Tapiraí, interior do Estado de São Paulo. 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 não quantificadas.

O cogumelo foi administrado às pacientes na forma de comprimidos, na posologia de 2,1 g/dia, fracionado em três administrações diárias. No 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 (dois pela manhã, dois à tarde e dois a noite, nos intervalos entre as refeições) durante um período de até seis meses.

5.1.2.4 Evolução clínica

Durante a pesquisa utilizou-se um formulário-padrão e anamnese dirigida para avaliar as pacientes. O formulário foi aplicado no primeiro dia da consulta e, nas

consultas posteriores, aplicou-se a anamnese dirigida. A coleta de dados foi realizada por pesquisadores previamente treinados. Para melhor caracterização da população estudada, dados socioeconômicos (renda familiar, local de residência, raça/cor, estado civil, escolaridade) e relacionados ao estilo de vida (tabagismo, etilismo e sedentarismo) foram investigados. Também foi observado no formulário de consulta o número de gestações e o tempo de amamentação do primeiro filho. A coleta dos dados antropométricos foi realizada em todas as consultas. O período de acompanhamento das pacientes foi de três ou seis meses, sendo que as consultas eram marcadas a cada 30 dias ou a cada ciclo de quimioterapia. Todas as pacientes permaneceram com dieta habitual.

A evolução das alterações gastrointestinais foi realizada durante todas as consultas. Todas as pacientes foram contatadas 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, totalizando dezesseis pacientes excluídos do estudo.

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

5.1,2.5 Análise estatística

As pacientes foram separadas em grupos de 3 ou 6 ciclos de quimioterapia e posteriormente em grupos placebo e *Agaricus sylvaticus* para a comparação dos resultados. Todos os dados coletados foram analisados de forma qualitativa e descritiva, observando a frequência relativa dos dados. Em relação à idade das pacientes foi

realizado o teste T, utilizando os programas Microsoft Excel 2003 para banco de dados e o programa estatístico R: Regulatory Compliance and Validation Issues, versão 2.11.1 para análise estatística, sendo considerados significativos valores de $p < 0,05$.

5.1.3 RESULTADOS

Após três ou seis meses de acompanhamento no Ambulatório de Oncologia do Hospital de Base do Distrito Federal, 46 mulheres com câncer de mama concluíram o estudo, sendo 26 (56,5%) mulheres do grupo de três ciclos de quimioterapia e 20 (43,4%) mulheres do grupo de seis ciclos de quimioterapia. Das pacientes que concluíram o estudo, 23 (50%) mulheres fizeram uso do placebo e 23 (50%) mulheres fizeram uso da terapia com *Agaricus sylvaticus*.

As pacientes do grupo de grupo placebo ($n = 23$) tinham idade média de $49,5 \pm 5,57$ anos. As pacientes do grupo que recebeu suplementação com *Agaricus sylvaticus* ($n = 23$) tinham idade média de $52,69 \pm 5,48$ anos. Não houve diferença estatisticamente significativa para neste parâmetro ($p = 0,09$).

Em relação à faixa etária, 65,21% ($n = 15$) das pacientes do grupo placebo possuíam idade entre 40 e 49 anos, 30,43% ($n = 7$) tinham idade entre 50 e 59 anos e, apenas 4,34% ($n = 1$) estavam na faixa etária maior que 60 anos (Tabela 1).

No grupo suplementado com *Agaricus sylvaticus*, 56,52% ($n = 13$) das pacientes possuíam idade superior ou igual a 50 e inferior a 60 anos; 30,43% ($n = 7$) estavam com idade entre 40 e 49 anos e 13,04% ($n = 03$) das pacientes estavam na faixa etária de 60 anos ou mais (Tabela 1).

Quanto ao estadiamento, 56,52% ($n = 13$) das pacientes do grupo placebo pertenciam ao estágio II. No grupo suplementado 60,89% ($n = 14$) pertenciam ao estágio III da doença (Tabela 1). Não houve diferença significativa neste parâmetro para os

grupos analisados Estadiamento para grupo de placebo $2,43 \pm 0,5$, estadiamento para grupo *A. sylvaticus* 2.6 ± 0.49 , $p = 0,12$).

Tabela 1: Características de gerais da população estudada (n=46)

Características	Grupos			
	Placebo (n = 23)		<i>Agaricus sylvaticus</i> (n = 23)	
	n	Fp	n	Fp
Faixa Etária				
≥ 40 < 50	15	65,21%	7	30,43%
≥ 50 < 60	7	30,43%	13	56,52%
≥ 60	1	4,34%	3	13,04%
Estadiamento				
II	13	56,52%	9	39,13%
III	10	43,47%	14	60,86%
Menopausa tardia				
Pré-Menopausa	5	21,73%	2	8,69%
≤ 50	10	43,47%	8	34,78%
> 50	8	34,78%	13	56,52%
Números de Filhos				
Nuliparidade	1	4,34%	3	13,04%
1 a 2	10	43,47%	9	39,13%
≥ 3	12	52,17%	11	47,82%
Idade da Primeira Gestação				
< 30	19	86,36%	14	70,00%
≥ 30	3	13,64%	6	30,00%
Tempo de Amamentação				
< 1 ano	14	63,64%	10	50,00%
≥ 1 ano	3	13,64%	10	50,00%

Observou-se, em relação à menopausa, que 56,52% (n = 13) das pacientes do grupo suplementado tiveram menopausa a partir dos 50 anos e que as pacientes do grupo placebo 34,78% (n = 8), tiveram menopausa tardia. Em ambos os grupos, um baixo índice de mulheres em nuliparidade, sendo que no grupo suplementado esse grupo de mulheres correspondeu a 13,04% (n = 03) e no grupo placebo de apenas 4,34% (n = 1) (Tabela 1).

Quanto à idade na primeira gestação observou-se nos dois grupos que a maioria das mulheres teve a primeira gestação antes dos 30 anos, sendo assim, 86,36% (n = 19) no grupo placebo e 70,0% no grupo suplementado estavam abaixo de 30 anos durante a primeira gestação. Já com relação a amamentação 63,64% (n = 14) das

mulheres no grupo placebo amamentaram o primeiro filho por um período menor de 1 ano. Das pacientes do grupo *Agaricus sylvaticus* 50% ($n = 10$) amamentou o primeiro filho por mais de um ano e 50% ($n = 10$) amamentou menos de um ano (Tabela 1).

Em relação ao tabagismo no grupo suplementado 65,21% ($n = 12$) referiram nunca terem fumado, o número de ex-tabagistas foi de 26,08% ($n = 6$) e apenas 8,69% ($n = 2$) das pacientes eram tabagistas. No grupo placebo, 43,47% ($n = 10$) eram ex-tabagistas e 52,17% ($n = 12$) nunca fumaram; 4,34% ($n = 1$) das pacientes eram tabagistas (Tabela 2).

Quanto ao número de pacientes etilistas, 100% ($n = 46$) das pacientes referiram a não ingestão de bebidas alcoólicas (Tabela 2).

A análise dos dados de prática de atividade física revelou que 82,61% ($n = 19$) das pacientes do grupo placebo não praticavam atividade física e 86,95% ($n = 20$) também eram sedentárias (Tabela 2).

Com relação ao perfil socioeconômico das pacientes observou-se que a maioria das pacientes dos dois grupos, placebo e *Agaricus sylvaticus* eram casadas, 65,21% ($n = 15$) e 52,17% ($n = 12$), respectivamente. Em relação à raça ou cor relatada, notou-se que no grupo placebo 43,47% ($n = 10$) declararam-se como brancas e 56,52% ($n = 13$) como não brancas. Já no grupo suplementado houve o inverso onde 60,86% ($n = 14$) das pacientes se declaram brancas e 39,13% ($n = 9$) não brancas (Tabela 2).

Quanto a renda familiar foi observado no grupo placebo um maior número de mulheres com renda até 1 salário mínimo, 39,13% ($n = 9$). Já no grupo suplementado observou-se um empate entre mulheres com renda familiar até 1 salário e mulheres com renda familiar entre 1 e 3 salários mínimos, 34,78% ($n = 8$) para cada grupo. A análise dos dados de escolaridade revelou que das pacientes suplementadas 17,39% ($n = 4$) era analfabeta e com relação às pacientes do grupo placebo 13,04% ($n = 3$) também

analfabetas (Tabela 2). Em relação ao local de moradia 100% das pacientes residiam em cidades satélites do Distrito Federal, consideradas como área urbana, segundo o perfil demográfico do Distrito Federal (Tabela 2).

Tabela 2: Características sócio- demográficas e hábitos de vida das pacientes com câncer de mama (n = 46)

Características	Grupos			
	Placebo (n = 23)		<i>Agaricus sylvaticus</i> (n = 23)	
	n	Fp	n	Fp
Estado Civil				
Solteira	2	8,69%	7	30,43%
Casada	15	65,21%	12	52,17%
Separada/Divorciada/Viúva	6	26,08%	4	17,39%
Tabagismo				
nunca fiiou	12	52,17%	15	65,21%
ex-tabagista	10	43,47%	6	26,08%
tabagista	1	4,34%	2	8,69%
Prática de Atividade Física				
Sim	4	17,39%	3	13,04%
Não	19	82,61%	20	86,95%
Etilismo				
Etilista	0	0%	0	0%
não etilista	23	100%	23	100%
Raça/Cor				
Branca	10	43,47%	14	60,86%
não branca	13	56,52%	9	39,13%
Renda Familiar				
até R\$415,00	9	39,13%	8	34,78%
entre R\$ 415,00 e R\$ 1245,00	8	34,78%	8	34,78%
≥ R\$ 1246,00	6	26,08%	7	30,43%
Escolaridade				
Analfabeta	3	13,04%	4	17,39%
Educação Infantil	7	30,43%	6	26,08%
Ensino Fundamental	3	13,04%	2	8,69%
Ensino Médio	7	30,43%	10	43,47%
Ensino Superior	3	13,04%	1	4,34%
Local de Residência				
Urbana	23	100%	23	100%
Rural	0	0%	0	0%

Analisando separadamente os grupos de acordo com os ciclos de quimioterapia e tipo de suplementação observou-se em relação aos sintomas gastrointestinais os resultados descritos na Tabela 3, para pacientes de três ciclos de quimioterapia.

Tabela 3: Sintomas clínicos e gastrointestinais de pacientes com câncer de mama que receberam 3 ciclos de quimioterapia. (n=26)

Sintomas	Grupos							
	Placebo (n = 13)				<i>Agaricus sylvaticus</i> (n = 13)			
	Inicial		Final		Inicial		Final	
	n	Fp	N	Fp	N	Fp	n	Fp
Apetite								
Aumentado	4	30,77%	3	23,08%	3	23,08%	3	23,08%
Diminuído	3	23,08%	4	30,77%	7	53,85%	0	0,00%
Normal	6	46,15%	6	46,15%	3	23,08%	10	76,92%
Punção Intestinal								
Normal	5	38,46%	3	23,08%	7	53,85%	12	92,31%
Diarréia	2	15,38%	8	61,54%	2	15,38%	0	0,00%
Constipação	6	46,15%	2	15,38%	4	30,77%	1	7,69%
Náuseas								
Sim	6	46,15%	11	84,62%	8	61,54%	2	15,38%
Não	7	53,85%	2	15,38%	5	38,46%	11	84,62%
Vômitos								
Sim	5	38,46%	9	69,23%	7	53,85%	2	15,38%
Não	8	61,54%	4	30,77%	6	46,15%	11	84,62%
Febre								
Sim	2	15,38%	3	23,08%	2	15,38%	1	7,69%
Não	11	84,62%	10	76,92%	11	84,62%	12	92,31%

As pacientes do grupo placebo ao final de três meses de tratamento quimioterápico apresentaram 30,77% (n= 4), de apetite diminuído, enquanto as pacientes do grupo suplementado com *Agaricus sylvaticus* não apresentaram queixas com relação ao apetite (Tabela 3).

Em relação à função intestinal, no grupo placebo ao final de três meses, 23,08% (n = 3) das pacientes não se queixaram de diarréia ou constipação, já as pacientes suplementadas com o cogumelo 92,31% (n = 12), não relataram nenhum tipo de alteração quanto ao funcionamento do intestino (Tabela 3).

Quanto as queixas de náuseas e vômitos, ao final de três meses de tratamento, das pacientes suplementadas apenas 15,38% (n = 2) relataram queixas de náuseas e vômitos. Das pacientes em uso de placebo, 84,62% (n = 11), apresentaram queixa de náuseas e 69,23% (n = 9) queixaram-se de vômitos. Apenas 7,69% (n = 1) das pacientes

suplementadas relataram febre nos primeiros 10 dias após a quimioterapia. No entanto

23,08% (n = 3), das pacientes do grupo placebo relataram tal queixa (Tabela 3).

Os dados sobre febre e sintomas gastrointestinais das pacientes com seis ciclos de quimioterapia estão demonstrados na Tabela 4.

Tabela 4: Sintomas clínicos e gastrointestinais de pacientes com câncer de mama que receberam 6 ciclos de quimioterapia, (n = 20)

Sintomas	Grupos											
	Placebo (n = 10)						<i>Agaricus sylvaticus</i> (n = 10)					
	Inicial		3 meses		6 meses		Inicial		3 meses		6 meses	
	n	Fp	n	Fp	n	Fp	n	Fp	n	Fp	N	Fp
Apetite												
Aumentado	1	10%	0	0%	0	0%	2	20%	0	0%	2	20%
^iminuído	3	30%	6	60%	8	80%	3	30%	3	30%	1	10%
formal	6	60%	4	40%	2	20%	5	50%	7	70%	7	70%
Punção intestinal												
Normal	1	10%	4	40%	2	20%	1	10%	7	70%	9	90%
Diarréia	3	30%	1	10%	2	20%	6	60%	1	10%	0	0%
Constipação	6	60%	5	50%	6	60%	3	30%	2	20%	1	10%
Náuseas												
Sim	3	30%	8	80%	10	100%	3	30%	4	40%	2	20%
Não	7	70%	2	20%	0	0%	7	70%	6	60%	8	80%
Vômitos												
Sim	3	30%	7	70%	7	70%	2	20%	2	20%	1	10%
Não	7	70%	3	30%	3	30%	8	80%	8	80%	9	90%
Febre												
Sim	1	10%	2	20%	7	70%	1	10%	2	20%	0	0%
Não	9	90%	8	80%	3	30%	9	90%	8	80%	10	100%

Inicialmente, 30% (n=3) das pacientes do grupo placebo apresentaram queixas em relação a diminuição do apetite. Após três meses de uso do placebo e tratamento quimioterápico 60% (n=6) das pacientes estavam com o apetite diminuído e ao final do tratamento 80% (n=8) das pacientes estavam com o apetite diminuído (Tabela 4).

Para o grupo suplementado em relação ao apetite na primeira consulta 30% (n=3) queixou-se de apetite diminuído, após três meses 30% (n=3) ainda apresentava a

mesma queixa e após seis meses com *Agaricus sylvaticus* e quimioterapia apenas 10% (n=1) apresentava queixa de diminuição no apetite (Tabela 4).

Ao analisar os dados sobre a função intestinal as paciente suplementadas após seis meses de tratamento convencional 90% (n=9) não apresentaram queixas em relação a função intestinal. Já as pacientes do grupo placebo 80% (n=8) apresentavam algum tipo de queixa em relação a função do intestino (Tabela 4).

Em relação as queixas de náuseas e vômitos, as pacientes suplementadas ao final de seis meses apresentaram apenas 20% (n=2) de queixas de náuseas e 10% (n=1) de queixas de vômitos, enquanto as pacientes do grupo placebo apresentaram 100% (n=10) de queixas de náuseas e 70% (n=7) de queixas de vômitos (Tabela 4).

Quanto a queixa de febre após dez dias da quimioterapia ao final de seis meses de tratamento 70% (n=7) das pacientes do grupo placebo relataram queixa, no entanto, nenhuma queixa houve das pacientes em suplementação com *Agaricus sylvaticus* (Tabela 4).

Para a realização da avaliação nutricional, foram utilizados os parâmetros de peso, índice de massa corporal (IMC), Relação cintura/quadril (RC/Q), adequação da porcentagem da prega tricipital e o somatório das pregas cutâneas. Para a análise estatística dos dados foi realizado o teste T para amostras pareadas (Tabela 5).

Tabela 5: Parâmetros nutricionais de pacientes com câncer de mama em três ou seis de tratamento quimioterápico com suplementação dietética com *Agaricus sylvaticus*.

Parâmetros	GRUPOS											
	3 ciclos						6 ciclos					
	Placebo (n=13)			<i>Agaricus Sylvaticus</i> (n=13)			Placebo (n =10)			<i>Agaricus sylvaticus</i> (n =10)		
	Inicial	3 meses	<i>p</i> - <i>valor</i> *	Inicial	3 meses	<i>p</i> - <i>valor</i> *	Inicial	6 meses	<i>p</i> - <i>valor</i> *	Inicial	6 meses	<i>p</i> - <i>valor</i> *
Peso	64,22± 9,93	64,92± 10,35	0,11	71,65± 11,44	71,06± 11,25	0,32	65,33±6,64	64,47±7,02	0,17	67,88±11,89	68,39±8,32	0,76
IMC	25,41±3,77	25,69±4,02	0,12	27,72±4,88	27,48±4,74	0,32	26,69±3,13	26,35±3,32	0,17	27,74±4,28	28,01±3,52	0,66
CC	86,16±10,3	87,3±10,7	0,39	91,07±11,26	90,76±10,73	0,47	89,65±9,21	90,0±10,2	0,46	88,6±9,9	91,7±9,71	0,24
RC/Q	0,86±0,06	0,88±0,06	0,13	0,85±0,06	0,85±0,06	0,59	0,89±0,07	0,89±0,07	0,59	0,87±0,05	0,89±0,04	0,29
%GC	25,31± 3,05	25,39± 2,72	0,93	26,08± 2,94	28,10± 3,83	0,042	33,83±3,33	33,03±4,09	0,46	34,13±5,29	34,38±4,5	0,77
Adeq % PCT	161,99± 23,22	173,15± 18,6	0,09	160,78± 25,26	192,4± 32,32	0,003	178,82±21,01	164,3±36,48	0,2	190,20±35,72	183,53±34,53	0,23

Os valores representam as médias e frequências relativas; * Corresponde ao Teste -T e Fischer, para a comparação entre inicial e final.

IMC: Índice de Massa Corporal; CC: Circunferência da Cintura; RC/Q: Relação cintura/quadril; %GC: Porcentagem de gordura corporal; Adeq%PCT: Adequação percentual da prega cutânea tricipital.

Houve diferença significativa quando comparados o primeiro e terceiro mês de tratamento do grupo *Agaricus sylvaticus*, para os parâmetros de adequação da porcentagem da prega tricípital e porcentagem de gordura corporal, revelando um aumento em tais valores, $160,78 \pm 125,26$ - $192,46 \pm 32,32$ ($p = 0,003$) e $26,08 \pm 2,94$ - $28,10 \pm 3,83$ ($p = 0,04$), respectivamente para cada parâmetro (Tabela 5).

Quanto ao IMC e a RC/Q, independente do tipo de tratamento, as pacientes estavam classificadas com sobrepeso e risco de doenças cardiovasculares devido ao acúmulo de gordura visceral (Tabela 5).

5.1.4 DISCUSSÃO

Neste estudo a idade média encontrada nas pacientes foi $49,5 \pm 5,57$ e $52,69 \pm 5,48$, para o grupo placebo e suplementado com *Agaricus sylvaticus*, respectivamente. Como citado anteriormente não houve diferença significativa entre as amostras para o parâmetro de idade. Em relação à faixa etária para o grupo placebo observou-se maior prevalência de mulheres na faixa etária de até 49 anos (65,21%), no entanto, para mulheres do grupo *Agaricus sylvaticus* houve maior prevalência para a faixa etária entre 50 e 59 anos (56,52%). O que corrobora com os estudos encontrados na literatura que em sua maioria mostra mulheres com câncer de mama com idade superior ou igual a 50 anos ¹⁴⁻⁶²⁹.

Em relação ao estadiamento, 60,86% das pacientes dos grupos *Agaricus sylvaticus* pertenciam ao estágio **III** e 56,52% das pacientes do grupo placebo pertenciam ao estágio **II**, de acordo com o sistema de classificação tumoral preconizado pelo Ministério da Saúde (TNM). Resultados similares foram encontrados no estudo de Machetti *et al.* (2007), Moraes *et al.* (2006) e Brito *et al.* (2009), demonstrando que o diagnóstico ainda é feito de forma tardia o que pode comprometer significativamente o prognóstico das pacientes'. 30 32

Há muitos anos pesquisas vem sendo realizadas no intuito de definir alguns fatores de risco associados ao diagnóstico de câncer de mama. Fatores como a nuliparidade, idade da

primeira gestação maior ou igual a 30 anos e a menopausa tardia já estão bem estabelecidos como fatores de risco para o surgimento câncer de mama ^{1,4,0,33,4}. No presente estudo alguns fatores risco foram encontrados na população estudada. Observou-se que 13,04% das pacientes suplementadas com *Agaricus sylvaticus* e 4,34% das pacientes do grupo placebo eram nulíparas; 30,00% das mulheres suplementadas tinham a idade da I^o gestação maior ou igual há 30 anos e 56,52% dessas mulheres tiveram menopausa acima dos 50 anos. Esse período de exposição hormonal da mulher está diretamente associado ao risco de desenvolver o câncer mamário.

Possíveis fatores de proteção contra o câncer de mama vêm sendo relacionados em algumas pesquisas, tais como o tempo de amamentação superior a um ano, número de filhos superior a três e a atividade física. Na atual pesquisa podemos observar que 63,64% das pacientes do grupo placebo e 50% do grupo *Agaricus sylvaticus* relataram não ter amamentado o filho por mais de um ano.

A amamentação por tempo prolongado está associada a um menor risco de desenvolvimento do câncer de mama. Ronco (2008), em estudo de caso-controle realizado no Uruguai com 254 mulheres com câncer de mama observou associação protetora do tempo de amamentação maior que 19 meses contra o câncer de mama. Para Tovar-Guzmán (2000), o período de amamentação deve ser maior que 25 meses^{28,29}. O MS realiza campanhas em todo país estimulando mães a amamentar seus filhos por no mínimo 24 meses, visando um desenvolvimento adequado da criança, entretanto o papel protetor da amamentação em relação a saúde da mulher ainda é pouco divulgado.

Quanto ao número de filhos maior ou igual a três ser um fator protetor contra o câncer de mama, os dados da literatura ainda não são conclusivos. No entanto, algumas pesquisas já mostram que ter um número de filhos maior que três pode ser um fator protetor contra o câncer de mama. Porém, os dados deste estudo mostram que 52,17% e 47,82% das mulheres dos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus* respectivamente, apresentaram número de filhos

maior ou igual a três. Outros estudos que buscaram dados sobre a relação entre o número de filhos e o câncer de mama, não encontram tal associação. No entanto novas pesquisas devem ser realizadas^{26,28,35}.

Em relação à atividade física, neste estudo apenas 17,39% e 13,04% das pacientes do grupo placebo e *Agaricus sylvaticus*, respectivamente, praticavam algum tipo de atividade física. Um estudo realizado na Índia entre 2002 e 2005 revelou que a atividade física moderada tem fator de proteção contra o câncer de mama. O estudo relata que as mulheres praticantes de atividade física regular estão 38% mais protegidas contra o câncer de mama do que as sedentárias³⁶. A princípio o sedentarismo pode levar ao ganho de peso excessivo, gerando quadros de sobrepeso e obesidade. A população do presente estudo revelou em sua maioria diagnóstico de obesidade e porcentagem de gordura corporal elevada, que de certa forma pode estar associado à falta de uma atividade física regular.

Em ambos os grupos não foram encontradas pacientes que referissem o uso de bebida alcoólica. Quanto à prática do tabagismo foram observados que 43,47% dos pacientes do grupo placebo eram ex-tabagistas e que 4,34% eram tabagistas. Em relação ao grupo *Agaricus sylvaticus* 26,08% eram ex-tabagistas e 8,69% tabagista.

Evidências científicas mostram que a exposição ao cigarro pode aumentar o risco do desenvolvimento de câncer mama, principalmente quando o consumo ocorrer por longos períodos de tempo. Similarmente, em indivíduos que consomem bebidas alcoólicas excessivamente observa-se um risco maior de desenvolvimento dessa neoplasia comparado com indivíduos não-etilistas^{37,39}.

Em relação aos aspectos sócio-econômicos, o grupo apresentado neste estudo revela semelhança com os grupos pesquisados na literatura. Muitos aspectos sociais estão relacionados principalmente a qualidade de vida dessas pacientes e ao prognóstico da doença. Diversas pesquisas relatam que pacientes em união estável, têm maiores chances de recuperação e melhor qualidade de vida durante o tratamento em relação às outras

pacientes^{25,35,40}. Neste estudo foi encontrado uma prevalência maior de mulheres casadas para ambos os grupos (65,21% e 52,17% para os grupos placebo e *Agaricus sylvaticus*, respectivamente).

Quanto à raça ou cor declarada, observou-se que 56,52% das pacientes do grupo placebo declaram-se como não-branca (parda ou negra) e que 60,89% das pacientes do grupo *Agaricus sylvaticus* declararam-se brancas. Observando o total da amostra à maioria das pacientes é de mulheres brancas, o que se assemelha aos dados encontrados na literatura. É provável que o diagnóstico de câncer de mama esteja associado principalmente a mulheres de pele branca, devido ao maior acesso das mesmas ao diagnóstico da doença, entretanto alguns artigos citados na literatura, já revelam incidência semelhante para ambas as raças^{6,28,29,41}.

Em relação à renda familiar para ambos os grupos foi encontrado maior número de mulheres com renda até um salário mínimo. Apesar da maior parte da literatura relacionar o câncer de mama com um padrão econômico elevado, alguns estudos realizados em hospitais do sistema único de saúde do Brasil, tal como o presente estudo, têm relacionado à baixa renda familiar como um fator de risco para o câncer de mama, principalmente para diagnósticos tardios^{27,29,42}.

De acordo com a literatura, o baixo nível de escolaridade está relacionado a diagnósticos tardios, estádios elevados, menor qualidade de vida e pior prognóstico de sobrevida das pacientes com câncer de mama. Os dados encontrados no presente estudo revelam que apenas 4,34% das pacientes suplementadas com *Agaricus sylvaticus* tinham nível superior completo/incompleto e 30,43% das pacientes do grupo placebo haviam completado apenas o ensino fundamental^{7,4,43,44}.

O diagnóstico de câncer de mama está relacionado ao processo de urbanização da sociedade, a população deste estudo em sua totalidade reside em áreas urbanas. Os dados encontrados neste estudo se assemelham aos dados da literatura, que em sua maioria relata mulheres com câncer de mama vivendo em áreas urbanas".

Uma alimentação saudável é indispensável em todas as etapas da vida. A falta de apetite é um sintoma comum aos pacientes oncológicos, desde o momento do diagnóstico. Essa falta de apetite pode culminar no desenvolvimento de quadro de anorexia^{17,19}.

A anorexia é um quadro clínico que envolve as funções biológicas e emocionais do paciente. Esse quadro é normalmente encontrado em pacientes com tipos de câncer ligados ao trato gastrointestinal. Pacientes com câncer de mama não apresentam tais queixas com frequência, no entanto, momento do diagnóstico, e em pacientes terminais, pode ocorrer à desnutrição. A principal causa no prejuízo da ingestão alimentar dos pacientes é a anorexia. Ela é decorrente de efeitos tumorais ou outras causas que induzem à inanição com conseqüente comprometimento do estado nutricional e do perfil imunológico, podendo culminar com a caquexia. 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 (PGEi)^{15,19}.

Outros fatores comumente presentes nos pacientes oncológicos também são capazes de influenciar de forma significativa o aparecimento da anorexia e diminuir a qualidade de vida desses pacientes, tais como: disfagia, náuseas, ansiedade, medo de vomitar, vômitos, depressão, desidratação, constipação, plenitude gástrica, entre outros^{17,21}.

Para as pacientes com três ciclos de quimioterapia no início do tratamento, foi relatada uma diminuição do apetite por 23,08% das pacientes do grupo placebo e 53,85% das pacientes do grupo *Agaricus sylvaticus*. Após três meses, 30,77% das pacientes do grupo placebo referiram diminuição do apetite, enquanto no grupo suplementado não houve queixas de diminuição do apetite. Em relação às pacientes com seis ciclos de quimioterapia e maior tempo de uso do cogumelo *Agaricus sylvaticus*, os dados revelam que ao final do tratamento as queixas de diminuição do apetite diminuíram com o passar do tempo, ao contrário do grupo placebo que ao final de seis meses de tratamento apresentava 80% das pacientes com queixas

de diminuição no apetite. Esses dados revelam possíveis benefícios da suplementação com cogumelo *Agaricus sylvaticus*.

Diversas pesquisas têm demonstrado que o uso de cogumelos medicinais como terapia coadjuvante no tratamento de neoplasias malignas é capaz de promover melhora significativa do apetite, além de reduzir a fadiga e estabilizar os parâmetros hematológicos e imunológicos, melhorando a qualidade de vida desses pacientes^{22,25}. A principal substância encontrada nos cogumelos medicinais que possui ação funcional é a (3-glucana. As (3-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 câncer²².

A constipação é um sintoma comum em pacientes oncológicos. Diversos fatores, além da terapia medicamentosa, contribuem para a diminuição 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, entre outras⁴⁴. As dificuldades e os desconfortos que decorrem da constipação podem estar associados à sensação de esvaziamento retal incompleto, acompanhado de dor abdominal, flatulência e distensão abdominal^{44,45}.

No início do estudo para o grupo com 3 ciclos de quimioterapia, 46.15% e 30.77% dos pacientes dos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus*, respectivamente, referiram constipação. Após três meses de tratamento, no grupo suplementado com *Agaricus sylvaticus*, as queixas de constipação diminuíram para 7.69%, enquanto as pacientes do grupo placebo apresentaram 15.38% de queixas. Para o grupo com seis meses de tratamento, ao final desse

período houve uma redução de 20% nas queixas das pacientes com suplementadas, no entanto as pacientes do grupo placebo permaneceram com 60% de pacientes queixosas em relação à quimioterapia. Esses dados sugerem que possivelmente o uso prolongado da suplementação com *Agaricus sylvaticus* tenha efeitos benéfico em relação ao funcionamento intestinal.

Os cogumelos medicinais possuem uma grande quantidade de fibras dietéticas, os possíveis benefícios causados por esses cogumelos no funcionamento intestinal podem ser devido às fibras contidas em sua composição. Os benefícios gastrointestinais reconhecidos pelo uso das fibras dietéticas são evidentes, 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^{24,42,46}.

Os pacientes diagnosticados com neoplasias malignas passam por períodos constantes de ansiedade e angústia, além da possibilidade de apresentarem redução do apetite, podem apresentar outros sintomas que estejam ligados ao quadro de stresse e também aos efeitos colaterais do tratamento quimioterápico. Em relação à ansiedade causada pelo diagnóstico da doença entre os principais sintomas, destacam-se preocupação e fadiga excessivas, dores, tonturas, náuseas, desconforto abdominal e, principalmente, diarreia²⁰²¹.

A frequência de queixas de diarreia foi de 15,38% em ambos os grupos para as pacientes do grupo de três ciclos de quimioterapia, no início do tratamento, após três meses houve aumento para 61,54% as queixas das pacientes pertencentes ao grupo placebo, mas a frequência no grupo *Agaricus sylvaticus* permaneceu a mesma. Em relação às pacientes com seis ciclos de quimioterapia durante o período de tratamento, observou-se, no grupo *Agaricus sylvaticus*, redução dos episódios diarreicos. Esses resultados não foram encontrados no grupo

placebo. Observando os dados percebe-se que houve maior frequência nas queixas de diarreia ao de constipação, especialmente no início do tratamento, é possível que este fato encontre origem na ansiedade pré-tratamento e nos fatores de crescimento do tumor.

Diversos artigos reforçam o imprescindível papel das fibras dietéticas 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 ^{24-4x46}. Este fato sugere que o cogumelo pode ser um suplemento nutricional adequado nos quadros diarréicos, por fornecer condições para a recuperação da microbiota intestinal.

Cogumelos medicinais destacam-se como uma rica fonte de nutrientes, com altos teores de aminoácidos, ácidos graxos poliinsaturados e uma excelente fonte de fibras. Em países orientais o uso do cogumelo como uma fonte de saúde, bem-estar e boa alimentação, acontece há muitos anos. É fundamental melhora a qualidade de vida de pacientes diagnosticados com neoplasias malignas; o uso de alimentos ou suplementos que auxiliem na manutenção do estado nutricional, pode evitar casos bruscos de perda de peso, prevenindo o desenvolvimento da caquexia, trazendo assim, benefícios à qualidade de vida desses pacientes^{22/25}.

Os dados encontrados na literatura em relação ao estado nutricional de pacientes diagnosticadas com câncer de mama legitimam os dados encontrados neste estudo^{12/13-28/29}. A literatura mostra que a maioria das pacientes com câncer de mama, tem perfil nutricional de sobrepeso e obesidade. As pacientes com três ciclos de quimioterapia iniciaram o tratamento com IMC médio de 26.53 ± 4.65 Kg/m² e peso médio de 67.93 ± 11.61 Kg. Já as pacientes com seis ciclos de quimioterapia tiveram média de peso de 66.60 ± 9.44 Kg e IMC de 27.21 ± 3.68 Kg/m². O índice de Massa Corporal (IMC) é o parâmetro nutricional mais utilizado para

classificação do perfil nutricional. No entanto, trata-se de um dado que isoladamente não relata o real estado nutricional das pacientes.

O presente estudo fez uso de outros recursos tais como circunferência da cintura (CC) e quadril (CQ), relação cintura/quadril (RC/Q), porcentagem de gordura corporal (%GC) e a adequação da porcentagem da prega cutânea tricípital (%PCT), para que fosse averiguado, o real estado nutricionais das pacientes, além de observar a associação com o risco de doenças ligadas a obesidade, tais como a síndrome metabólica.

Friedenreich (2001), relacionou a obesidade, o ganho de peso descontrolado, IMC e RC/Q elevados, ao risco de câncer de mama e, principalmente, a um prognóstico ruim da doença, com maior chance de reincidência para tais pacientes¹¹¹.

O mecanismo que relaciona o excesso de peso e elevadas taxas de gordura corporal com o câncer de mama ainda não foram bem elucidados. No entanto, existe a hipótese que a obesidade pode aumentar os níveis circulantes de hormônios endógenos, insulina e fator de crescimento. Além de afirmar que o tecido adiposo pode servir como um reservatório de toxinas cancerígenas e aumentar a produção de estrogênio^{<***} . i3

Kim (2004), em estudo realizado com 833 mulheres observou uma forte associação entre IMC elevado e diagnóstico de câncer de mama com estágio igual ou maior que II⁴⁶.

Estudos epidemiológicos utilizam a relação cintura-quadril (RC/Q) e a circunferência da cintura (CC) para avaliar a distribuição de gordura corporal⁴⁷⁴⁸. Dentre os pontos de cortes estabelecidos para discriminar valores adequados dos inadequados quanto a RC/Q, o mais utilizado tem sido 0.85 para o sexo feminino. No entanto Pereira *et al.* (1999), em estudo de base populacional realizado no município do Rio de Janeiro, mostraram que a utilização do ponto de corte de 0.80 para mulheres associava-se melhor à predição de doenças ligadas a obesidade⁴⁰. Em relação a CC, a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica⁵⁰, publicada em 2005, e a Diretriz Brasileira de Obesidade⁵¹, publicada

em 2010, consideram CC com valor maior ou igual 80 cm, risco de desenvolvimento de doenças associadas à obesidade.

Um estudo realizado na Carolina do Norte, Estados Unidos, observou que mulheres com IMC, CC e RC/Q elevados tinham maiores risco de desenvolver câncer de mama¹². Da mesma forma, Gomes (2005), em estudo realizado com 425 mulheres, associou o estado nutricional a um maior risco de câncer de mama; 92,1% das mulheres estudadas por Gomes apresentavam RC/Q maior que 0,8, em relação ao IMC, 50% apresentavam índice maior ou igual a 25 Kg/m², e 73% eram sedentárias³⁴. Ronco (2008) encontrou em seu estudo mulheres diagnosticadas com câncer de mama com elevados valores de Pregas cutâneas e CC de 93,12±14.12. Ele também observou que valores de Prega Cutânea Tricipital (PCT) estavam fortemente relacionados ao risco de câncer de mama, com um p-valor de 0,0004 . 28

A análise dos dados de CC, RC/Q, %GC e adequação da porcentagem da PCT no presente estudo apresentaram valores muito acima dos parâmetros de normalidade, revelando que população estudada quase em sua totalidade apresentou risco de doenças associada à obesidade, tal como o câncer de mama. Esses dados corroboram com os relatos encontrados na literatura^{2,54}.

É provável que a melhora nos parâmetros gastrointestinais, a normalidade no apetite das pacientes suplementadas com *Agaricus sylvaticus* possa ter contribuído para manutenção do estado nutricional das mesmas. Entretanto, novos estudos relacionando a frequência e hábitos alimentares de pacientes neoplásicas obesas, seriam necessários para elucidar o real papel da suplementação com *Agaricus sylvaticus* no estado nutricional.

Ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e placebo-controlados, têm demonstrado que a suplementação dietética com cogumelos *Agaricus sylvaticus* em pacientes com diversos tipos de câncer tratados com quimioterapia é capaz de promover melhora significativa dos distúrbios gastrointestinais através da melhoria dos episódios diarréicos, da

constipação e de sintomas como náuseas e vômitos quando comparado com o grupo placebo^{55,56}.

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^{24,45,46}.

Estudos clínicos têm demonstrado que substâncias presentes nos cogumelos medicinais, como o *Agaricus sylvaticus* - Cogumelo do Sol®, são capazes de diminuir os efeitos colaterais dos fármacos antineoplásicos utilizados no tratamento do câncer, melhorar a função intestinal dos pacientes, atuar benéficamente na manutenção do estado nutricional, estimular os sistemas imunológico e hematológico, aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida de pacientes com câncer, dentre outros efeitos benéficos^{22,25,55,56}.

5.1.5. CONCLUSÃO

Os resultados demonstram que a suplementação dietética com cogumelo *Agaricus sylvaticus* pode trazer benefícios ao funcionamento intestinal e na diminuição dos sintomas maléficos causados pelo tratamento quimioterápico em pacientes com câncer de mama.

5.1.6. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer [INCA], Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA 2009.
2. Gonçalves ATC, Jobim PFC, Vanacor R, Nunes LN, Albuquerque IM, Bozzetti MC. Câncer de mama: mortalidade crescente na região sul e sudeste do Brasil entre 180 e 2002. *Cad. Saúde Pública*. Rio de Janeiro. 23(8): 1785 - 1790. ago, 2007.
3. Tiezzi DG. Epidemiologia do câncer de mama. *Rev. Bras. Ginecol Obstetr*, 2009, 3(5): 213-215.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer [INCA]. Controle do câncer de mama: documento de consenso. Rio de Janeiro: INCA 2004.
5. Barros ACSD, Barbosa EM, Gebrim LH. Projeto Diretrizes: Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2004.
6. Tessaro S, Béria JU, Tomasi E, Barros JDA. Contraceptivos orais e câncer de mama? Estudo de casos e controles. *Rev. Saúde Pública* 2001, 35(1): 32-38.
7. Garófalo A, Avesani CM, Camargo KG, Barros ME, Silva SRJ, Taddei JAAC, *et al*. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. *Rev. Nutr. Campinas*, 17(4): 491-505, out/dez. 2004.
8. Lima FEL, Latorre MRDO, Costa MJC, Fisberg RM. Diet and cancer in northeast Brazil: evaluation of eating habits and food group consumption in relation to breast cancer. *Cad. Saúde Pública*. Rio de Janeiro. 24(4): 820-828. abr. 2008.
9. Yelie EM, Schairer C, Flood A, He JP, Khattree R, Schatzkin A. Empirically derived dietary patterns and risk of post menopausal breast cancer in a large prospective cohort study. *American Journal Clin Nutr*. 2005. 82: 1308-19.

10. Cibeira GH, Guaragna RM. Lipídio: Fator de risco e prevenção do câncer de mama. *Rev. Nutr., Campinas*, 19(1): 65-75, jan/fev,2006.
11. Cuppari, L. *Nutrição: Nutrição Clínica no Adulto. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar. UNIFESP/ Escola Paulista de Medicina. Editora Manole.2002. São Paulo.*
12. Hall IJ. Newman B. Millikan RC, Moorman PG. Body size and breast cancer risk in Black women and White women. *Amer Journal Epidemiol.* Vol 151, n8. 2000.
13. Friedenreich CM, Review of antropometric factors and breast cancer risk. *European Journal Cancer Prevention.* Vol 10, issue 1, ppl5:32. 2001.
14. Pinho VFS, Coutinho ESF. Risk factors for breast cancer: a systematic review of studies with female samples among the general population in Brazil. *Cad. Saúde Pública.* Rio de Janeiro, 21(2): 351-360, mar-abr,2005.
15. Rock CL. Demark-Wahnefried W. Do weight and diet affect breast cancer recurrence? *Journal of Clinical Oncology.* August, 2002.
16. Kern KA. Norton JA. Cancer caquexia. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition,* Vol 12. Issue 3. 1998 p. 286-298
17. Mahan LK. Escott-Stump S. Krause - *Alimentos, Nutrição e Dietoterapia.* São Paulo; Roca. IIª Ed. 2005.
18. Waitzberg DL. *Nutrição e Câncer. Nutrição em Pauta* 2002; 10 (56): 32-40
19. Liu KJM. Cancer caquexia: implications for clinical practice. *Nutrition an cancer.* American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 2001.
20. Tartari RF, Busnello FM, Nunes CHA. Perfil nutricional de pacientes em tratamento quimioterápico em um ambulatório especializado em quimioterapia. *Rev. Bras Cancerologia.* 2010. 56(1): 43-50.
21. Kijjner A. Pineiro RI. Interferência da Obesidade no tratamento quimioterápico em mulheres com câncer e mama. *Rev. Bras. Cancerologia* 2007. 53(3): 345-354

22. Novaes MRCG. Fortes RC. Efeitos antitumorais de cogumelos comestíveis da família agaricaceae. *Nutrição Brasil* - Jul/Agost 2005; 4 (4)
23. Fortes RC, Taveira VC e Novaes MRCG. The immunomodulator role of (3-D-glucans as co-adjuvant for cancer therapy. *Rev. Bras. Nutr.Clin.*2006; 21 (2): 163-168.
24. 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): 363-371
25. Novaes MRCG. Fortes R. Melo A, Recova V. Alterations on the metabolism of lipids in post-surgery patients with colorectal câncer supplemented with fungus *Agaricus Sylvaticus*. *Clinical Nutrition*. 2005; 24(4): 672-672.
26. Conde DM. Pinto-Neto AM. Santos CC. Câncer de mama, menopausa, e qualidade de vida. *Rev. Bras. Ginecol Obstetr.* 2005, 27(8): 502-502
27. Pinho VFS. Coutinho ESF. Variáveis associadas ao câncer de mama em usuárias de unidades de saúde. *Cad. Saúde Pública*. Rio de Janeiro, 23(5): 1061-1069,mai. 2007
28. Ronco AL, Mendoza B, Varas X. Jaumandreu S, DeStéfani E, Febles.ef *al*. Somatotypes and risk of breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2008. 11(2): 215-27.
29. Tovar-Guzmán V. Hernández-Girón C, Ponce-Lazcano E, Romieu I, Avila MH. Breast cancer in Mexican women: an epidemiological study with cervical cancer control. *Rev. Bras. Saúde Pública*. 2000. 34(2): 113-9
30. Machetti A. Estadiamento do cancer de mama diagnosticado no sistema público de saúde de São Carlos. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2007; 40 (3): 394 - 402, jul/set.
31. Moraes AB. Zanini RR. Turchiello MS. Riboldi J. Medeiros LR. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria. Rio Grande do Sul. Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2006. vol 22. n. 10. pp. 2219-2228.

32. Brito C, Portela MC, Vasconcellos MTL. Sobrevida de mulheres tratadas por câncer de mama no Rio de Janeiro. Ver. Saúde Pública. 2009, 43(3): 481-489
33. Guerra MR. Mendonça GAS, Teixeira MTB, Cintra JRD, Carvalho LM, Magalhães LMPV. Sobrevida de cinco anos e fatores prognósticos em coorte de pacientes com câncer de mama assistidas em Juiz de Fora, Minas Gerais. Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 25(11): 2455 - 2466. nov, 2009.
34. Gomes EF. Estudo da Prevalência de fatores de risco de câncer de mama, numa população de funcionárias da maternidade escola Assis Chateaubriand da Universidade Federal do Ceará. Tese [Dissertação - Mestrado em Ginecologia e Obstetrícia] Universidade Federal do Ceará. 2005.
35. Conde DM. Pinto-Neto AM, Freitas Júnior R, Aldrighi JM. Qualidade de vida de mulheres com câncer de mama. Ver Bras. de Ginecol e Obstetr, 2006, 28(3): 195 - 204.
36. Aleyamma M. Vendhan G, Physical activity levels among urban and rural women in south India and risk of breast cancer? A case-control study. European Journal of Cancer Prevention. 18 (5): 368-376; September 2009
37. Silva EP. Peloso SM. Carvalho MDB. Toledo MJO. Exploração de fatores de risco para câncer de mama em mulheres de etnia Kaingang. Terra Indígena Faxinaí, Paraná, Brasil. 2008. Cad. Saúde Pública. Rio de Janeiro. 25(7): 1493 - 1500, jul. 2009.
38. Terry PD, Rohan TE. Cigarette smoking and the risk of breast cancer in women: a review of the literature. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, vol 11, 953 - 971. oct. 2002.
39. Boyle P. Boffetta P. Alcohol consumption and breast cancer risk. Breast Cancer Res. 2009;11 Suppl 3:S3. Epub 2009 Dec 18.
40. Amorim VMSL. Barros MBA. César CLG. Carandina L, Goldbaum M. Fatores associados a não realização da mamografia e do exame clínico das mamas: um estudo

- e base populacional em Campinas, São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro. 24(11): 2623-2632, Nov, 2008.
41. Paiva CE, Ribeiro BS, Godinho AA, Meirelles RSP, Silva EVG, Marques GDA, Júnior OR. Fatores de risco para o câncer de mama em Juiz de Fora (MG): um estudo caso-controle. *Rev. Bras. Cancerologia*, 2002, 48(2): 231 -237.
 42. Huguet PR. Qualidade de vida e aspectos da sexualidade de mulheres tratadas de câncer de mama. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2006 Mar; 28(3): 206-206.
 43. Schneider IJC, Orsi E. Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro.25(6): 1285- 1296, jun 2009.
 44. Júnior JOO. Martins IMSM. Dor oncológica. In: Ikemori EHA, Oliveira T, editors. *Nutrição em oncologia*. São Paulo: Marina e Tecmedd, 2003. p.376-401
 45. 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.
 46. Kim YA. Lee CW. Effects of obesity on breast cancer stage at diagnosis in Korean women. *European Journal of Cancer Prevention*. 18(3): 240 - 247. jun 2009.
 47. Ferreira MG. Valente JG. Gonçalves-Silva RMV, Sichieri R. Acurácia da circunferência da cintura e da relação cintura/quadril como preditores de dislipidemias em estudo transversal de doadores de sangue de Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2006;22(2):307-14.
 48. Machado PAN, Sichieri R. Relação cintura-quadril e fatores de dieta em adultos. *Rev Saude Publica*. 2002;36(2): 198-204.
 49. Pereira RA. Sichieri R. Marins VMR. Razão cintura/quadril como preditor de hipertensão arterial. *Cad Saúde Pública* 1999;15:333-4.
 50. Brandão AP. Nogueira AR. Oliveira JE. Guimarães JI, Suplicy H Brandão AA.,

(Coord). I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. Arq Bras Cardiol 2005;84(Supl I):1-28.

51. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica Diretrizes brasileiras de obesidade 2009/2010 / ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. - 3.ed. - Itapevi, SP : AC Farmacêutica. 2009.
52. Vona-Davis L, Howard-McNatt M, Rose DP. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. *Obes Rev* 2007; 8: 395-408
53. Bruning PF, Bonfrer JMG, van Noord PAH, Hart AA, de Jong- Bakker M, Nooijen WJ. Insulin resistance and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1992; 52: 511-6.
54. Lorincz AM, Sukumar S. Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13: 279-92
55. 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
56. 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 ESI7-4.

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM
COGUMELO AGARICUS SYLVATICUS SOBRE OS
SISTEMAS HEMATOLÓGICO E IMUNOLÓGICO DE
PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA EM TRATAMENTO
QUIMIOTERÁPICO**

*EFFECTS OF A DIETETIC SUPPLEMENTATION WITH AGARICUS
SYLVATICUS MUSHROOM ON THE HEMATOLOGICAL AND
IMMUNOLOGICAL SYSTEMS OF PATIENTS WITH BREAST CANCER
UNDERGOING CHEMOTHERAPY.*

RESUMO

Introdução. Pacientes com câncer tendem a desenvolver alterações hematológicas e imunológicas durante o processo da doença. Fungos medicinais podem estimular os sistemas hematopoiético e imunológico, promovendo melhorias no prognóstico e na resposta fisiológica desses pacientes. **Objetivo.** Avaliar alterações nos parâmetros hematológicos e imunológicos em pacientes com câncer de mama em tratamento quimioterápico após a suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus*. **Metodologia.** Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado. A amostra foi constituída de 46 pacientes, nos estádios II e III, separados em dois grupos: suplementado com *Agaricus sylvaticus* (2,lg/dia) e placebo. As pacientes receberam três ciclos (n=26) e seis ciclos (n=20) de quimioterapia. Foram realizadas avaliações clínicas e laboratoriais. Os resultados foram analisados pelos programas Microsoft Excel 2003 e R - versão 2.11.1, resultados significativos para $p \leq 0,05$. **Resultados.** O grupo *Agaricus sylvaticus* apresentou aumento de hematócrito ($p = 0,04$); hemácias ($p = 0,03$); concentração de hemoglobina corpuscular média ($p = 0,001$); leucócitos ($p = 0,03$); monócitos ($p = 0,01$); contagem total de linfócitos ($p = 0,009$) após três meses de suplementação. Estas alterações não foram observadas no grupo placebo. Com seis meses de tratamento as pacientes com *Agaricus Sylvaticus* apresentaram aumento dos níveis de hemácias ($p = 0,02$); hemoglobina ($p = 0,02$); hematócrito ($p = 0,02$); HCM ($p = 0,02$); leucócitos ($p = 0,02$); linfócitos ($p = 0,02$); neutrófilos ($p = 0,02$) e CTL ($p = 0,02$). O grupo placebo apresentou uma redução de leucócitos ($p = 0,004$); basófilos ($p = 0,005$) e CTL ($p = 0,01$). **Conclusão.** Os resultados sugerem que a suplementação dietética com *Agaricus sylvaticus* exerce benefícios nos parâmetros hematológicos e imunológicos de pacientes com câncer de mama em tratamento quimioterápico.

Palavras-chave: Alterações hematológicas, sistema Imunológico, quimioterapia, *Agaricus sylvaticus*

ABSTRACT

Introduction: Patients with cancer tend to develop hematological and immunological alterations during the disease process. Medicinal fungus may stimulate the hematopoietic and immune systems, promoting improvement in the prognosis and physiologic response of those patients. **Objective:** Assess alterations in the hematological and immunological parameters in patients with breast cancer undergoing chemotherapy after submitted to dietetic supplementation with *Agaricus sylvaticus* fungus, Cogumelo do Sol®. **Methodology:** A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. The sample was constituted of 46 patients, stadium phase II and III, separated in two groups: group supplemented with *Agaricus sylvaticus* (2,lg/day) and placebo group. Patients received three cycles (n=26) and six cycles (n=20) of chemotherapy. Clinical and laboratorial analyses were performed. Results were analyzed with Microsoft Excel 2003 and R - 2.11.1 version, relevant results at $p \leq 0.05$ **Results:** The group supplemented with *Agaricus sylvaticus* presented increase in hematocrits ($p = 0.04$); erythrocytes ($p = 0.03$); mean corpuscular hemoglobin concentration ($p = 0.001$); leukocytes ($p = 0.03$); monocytes ($p = 0,01$); total lymphocyte count ($p = 0,009$) upon three months of supplementation. These alterations were not observed in the placebo group. In six months treatment, the supplemented patients showed increase in red blood cell count ($p = 0.02$); hemoglobin ($p = 0.02$); hematocrits ($p = 0.02$); HCM ($p = 0.02$); leukocytes ($p = 0.02$); lymphocytes ($p = 0.02$); neutrophils ($p = 0.02$) e CTL ($p = 0.02$). The placebo group presented reduction in leukocytes ($p = 0.004$), basophiles ($p = 0.005$) and CTL ($p = 0.01$). **Conclusion:** Results suggest that a dietetic supplementation with *Agaricus sylvaticus* exerts beneficial effects in the hematological and immunological parameters of patients with breast cancer undergoing chemotherapy.

Key words: Alterations, hematological, immunological system, chemotherapy, *Agaricus sylvaticus*.

5.2.1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna de maior prevalência entre as mulheres. No Brasil, não é diferente. Os dados do Ministério da Saúde (MS) revelam que nos anos de 2010/2011 a estimativa é de mais de 49 mil casos da doença ao ano. O processo de urbanização da sociedade está diretamente associado ao aumento no número de casos¹³.

O tratamento do câncer de mama é complexo e varia de acordo com o diagnóstico histológico da paciente, idade, conduta clínica, tratamento, cirurgia e o estadiamento da doença⁴⁶.

Fatores associados ao crescimento tumoral e ao tratamento quimioterápico utilizado no combate a doença podem levar ao prejuízo das funções dos sistemas hematológicos e imunológicos das pacientes com câncer de mama. Os efeitos colaterais causados pelos tratamentos convencionais diminuem de forma significativa o aporte calórico e a absorção dos nutrientes nessas pacientes, dificultando o tratamento do câncer e diminuindo a qualidade de vida⁷⁰.

A quimioterapia é um método de tratamento muito utilizado no combate ao câncer de mama. A terapia tem como objetivo atingir populações celulares em diferentes fases do ciclo celular, interferindo na reprodução dessas células, eliminando assim a propagação oculta da doença. Entretanto, durante o tratamento, os quimioterápicos podem destruir células normais e causar efeitos colaterais graves⁷⁸.

A complicação mais grave da quimioterapia é a supressão da medula óssea, com conseqüente piora nos padrões hematológicos e imunológicos, que levam à infecção sistêmica, anormalidades da coagulação, amenorréia e insuficiência ovariana⁶¹.

Diversos estudos têm sugerido que o cogumelo *Agaricus sylvaticus*, fungo da família Agaricaceae, possui substâncias com ação moduladora como a lectina, as (3-glucanas, as proteoglicanas, o ergosterol, a arginina entre outros. O uso do *Agaricus sylvaticus* como terapia adjuvante ao tratamento convencional, revelou resultados promissores na melhora da

qualidade de vida de pacientes com câncer^{12,17}.

O uso do fungo *A. sylvaticus* como suplemento dietético em pacientes com diversos tipos de câncer tem sido muito pesquisado^{1,2}. O seu mecanismo de ação não está totalmente esclarecido, porém pesquisas comprovam que o uso desse cogumelo atua na inibição do crescimento tumoral e na estimulação dos sistemas hematológicos e imunológicos^{3,12,17}.

Estudos experimentais realizados com animais e *in vitro* utilizando linhagens de células neoplásicas do câncer de mama e outros tipos de câncer, têm demonstrado que a administração de soluções contendo extrato de *A. sylvaticus* apresenta efeitos favoráveis na melhora do perfil hematológico e imunológico^{17,29}. Da mesma forma, estudos clínicos conduzidos em pacientes com câncer de mama comprovam aumento significativo na contagem de células vermelhas e alteração na resposta biológica do hospedeiro por estimulação sistema imune, prevenindo a multiplicação das células cancerígenas, metástase e recorrência de células malignas¹.

O objetivo do presente estudo foi avaliar as alterações nos parâmetros hematológicos e imunológicos das pacientes com câncer de mama, em tratamento convencional com quimioterapia, atendidas no Ambulatório de Oncologia do Hospital de Base do Distrito Federal - Brasil, após três e seis meses de suplementação dietética com cogumelos *A. sylvaticus*.

5.2.2 MATERIAIS E MÉTODOS

5.2.2.1 Metodologia do estudo

Foi realizado 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 041/2007. O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido das pacientes, cuja participação foi voluntária, após tomarem conhecimento dos procedimentos do estudo. O trabalho foi desenvolvido no

Ambulatório de Oncologia do Hospital de Base do Distrito Federal, Brasil, no período de setembro de 2007 a julho de 2009.

5.2.2.2 Amostra

A amostra foi constituída de 46 mulheres diagnosticadas com câncer de mama, sendo 26 mulheres tratadas com 3 ciclos de quimioterapia e 20 mulheres com 6 ciclos de quimioterapia. Das mulheres com 3 ciclos de quimioterapia 14 foram diagnosticadas em estádios **II** e 12 em estágio **III**. Das pacientes com 6 ciclos de quimioterapia 10 estavam em estágio **II** e 10 em estágio **III**. As pacientes foram separadas em grupo placebo (grupo de 3 ciclos, n= 13; grupo de 6 ciclos, n=10), e suplementado com cogumelo *A. sylvaticus* (grupo de 3 ciclos, n= 13: grupo de 6 ciclos. n=10).

As pacientes foram selecionadas de acordo com os seguintes critérios de inclusão: pacientes portadoras de câncer de mama, com idade entre 40 e 65 anos, com estadiamento **II** ou **III** e que estivessem em tratamento quimioterápico.

5.2.2.3 Extrato com cogumelo *Agaricus sylvaticus*

O cogumelo *A.sylvaticus*, também conhecido como 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. A análise da composição do *A. sylvaticus* foi realizada pelo *Japan Food Research Laboratories Center* e revelou a presença de carboidratos (18.51 g/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.

A dosagem do cogumelo administrada aos pacientes do grupo suplementado foi equivalente a 2.1 g/dia. fracionado em três 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 (dois pela manhã, dois à tarde e a noite, nos intervalos entre as refeições) durante um período de três e seis meses.

5.2.2.4 Evolução clínica

Durante a pesquisa utilizou-se um formulário-padrão e anamnese dirigida para avaliar as pacientes. 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.

Foram realizados até seis exames laboratoriais de hemograma completo das pacientes: imediatamente antes do início da suplementação, e posteriormente até o final do tratamento.

A coleta do sangue foi realizada seguindo o critério de 12h de jejum dos pacientes. O material foi coletado 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.

Em relação ao hemograma completo, as amostras foram analisadas segundo rotina do laboratório.

Todas as pacientes foram contatadas 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 três meses e que fizeram menos de

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

5.2.2.5 Análise estatística

As pacientes foram separadas em grupos de 3 ou 6 ciclos de quimioterapia e posteriormente em grupos placebo e *A. sylvaticus* para a comparação dos resultados. Todos os dados coletados foram analisados de forma qualitativa e descritiva. Para fins estatísticos foram realizados os Testes T e Fischer para análise dos dados, sendo considerados significativos valores de $p \leq 0.05$. Utilizou-se os programas Microsoft Excel 2003 para banco de dados e o software estatístico R: Regulatory Compliance and Validation Issues, para análise estatística, versão 2.11.1.

5.2.3 RESULTADOS

Após três ou seis meses de acompanhamento no Ambulatório de Oncologia do Hospital de Base do Distrito Federal, 46 mulheres com câncer de mama concluíram o estudo, sendo 26 (56,5%) mulheres do grupo de três ciclos de quimioterapia e 20 (43,4%) mulheres do grupo de seis ciclos de quimioterapia. Das pacientes que concluíram o estudo, 23 (50%) mulheres fizeram uso do placebo e 23 (50%) mulheres fizeram uso da terapia com *Agaricus sylvaticus*.

As pacientes do grupo de grupo placebo ($n = 23$) tinham idade média de $49,5 \pm 5,57$ anos. As pacientes do grupo que recebeu suplementação com *Agaricus sylvaticus* ($n = 23$) tinham idade média de $52,69 \pm 5,48$ anos. Não houve diferença estatisticamente significativa para neste parâmetro ($p = 0.09$).

Quanto ao estadiamento, 56.52% ($n = 13$) das pacientes do grupo placebo pertenciam ao estágio II. No grupo suplementado 60.89% ($n = 14$) pertenciam ao estágio III da doença. Não houve diferença significativa neste parâmetro para os grupos analisados

(Estadiamento para grupo de placebo $2,43 \pm 0,5$, estadiamento para grupo *A. sylvaticus* $2,6 \pm 0,49$; $p = 0,12$).

5.2.3.1 Resultados das Pacientes com 3 ciclos de Quimioterapia

As pacientes com três ciclos de quimioterapia após serem separadas em grupo placebo e *A. sylvaticus* apresentaram os seguintes resultados: grupo placebo ($n = 13$) tinha idade média de $50,61 \pm 6,65$ anos. Em relação ao estadiamento, 61,5% ($n = 8$) estavam no estágio II 38,5% ($n = 5$) no estágio III. As pacientes do grupo que recebeu *A. sylvaticus* ($n = 13$) tinham idade média de $53 \pm 5,4$ anos. Quanto ao estadiamento, 46,2% ($n = 6$) estavam no estágio II e 53,8% ($n = 7$) no estágio III na doença.

Em relação aos exames de hemograma, os resultados observados foram: o grupo placebo apresentou uma redução significativa dos níveis séricos de hemácias, monócitos e contagem total de linfócitos. No grupo suplementado com *A. sylvaticus*, observou-se aumento significativo dos níveis de hemácias, hematócrito, CHCM, leucócitos, monócitos e contagem total de linfócitos após três meses de suplementação (tabela 1).

Quando comparados o primeiro e terceiro mês de quimioterapia, considerando os valores referenciais de 3,9 a 5,03/ mm^3 para a avaliação das hemácias, o grupo placebo apresentou uma diminuição significativa (de $4,47 \pm 0,04/\text{mm}^3$ para $4,14 \pm 0,53$; $p = 0,02$), enquanto que o grupo suplementado revelou um aumento significativo no número de hemácias (de $4,31 \pm 0,29/\text{mm}^3$ para $4,76 \pm 0,58$; $p = 0,03$), (Tabela 1).

Em relação ao valor de hemoglobina em ambos os grupos não houve resultados significativos considerando os valores de referência de 12 a 15,5g/dL. No entanto observa-se um tendência de aumento da hemoglobina para o grupo suplementado com *Agaricus sylvaticus* (grupo placebo: $12,66 \pm 0,77$ para $12,08 \pm 1,07$, $p = 0,12$; *A. sylvaticus*: $11,9 \pm 1,41$ para $12,9 \pm 1,23$, $p = 0,07$). (tabela 1).

Houve um aumento significativo no valor de hematócrito do grupo *A. sylvaticus* (de $34,29 \pm 4,17$ para $37,46 \pm 2,34$, $p = 0,04$). Para o grupo Placebo não foi encontrado valor significativo (de $36,99 \pm 3,24$ para $34,60 \pm 3,21$, $p = 0,1$), (tabela 1).

Ao analisar aos valores hemantimétricos, as taxas de Volume Corpuscular Médio (VCM) e Hemoglobina Corpuscular Média (HCM) não apresentaram um aumento estatisticamente significante entre os grupos; os valores de VCM encontrados para o grupo placebo e *A. sylvaticus*, respectivamente: de $88,62 \pm 6,58$ para $89,49 \pm 4,59$; $p = 0,46$, e $86,36 \pm 4,13$ para $87,04 \pm 4,04$; $p = 0,64$; e valores de HCM para grupo placebo e *A. sylvaticus*: de $29,55 \pm 3,09$ para $31,32 \pm 5,44$; $p = 0,41$, e $29,38 \pm 3,58$ para $30,99 \pm 3,31$; $p = 0,15$; respectivamente (tabela 1).

Em relação aos valores de Concentração Hemoglobínica Corpuscular Média (CHCM) houve diferença significativa para o grupo *A. sylvaticus*. Ocorreu um aumento nos valores de CHCM quando comparados o primeiro e o último mês de suplementação (de $32,46 \pm 1,11$ para $34,94 \pm 2,1$; $p = 0,001$). Quanto ao grupo placebo não houve diminuição significativa (de $34,55 \pm 3,81$ para $33,67 \pm 1,72$; $p = 0,45$; Tabela 1).

Para os parâmetros imunológicos foi observada a série branca de células do sangue. Em relação ao número de leucócitos houve um aumento significativo (de $5,07 \pm 1,54$ para $5,9 \pm 1,90$; $p = 0,03$) para o grupo *A. sylvaticus*. Os achados do grupo placebo apresentaram tendência de diminuição, mas não revelaram diferença significativa (de $5,28 \pm 1,70$ para $4,36 \pm 1,55$; $p = 0,26$). Os valores de referência utilizados foram 3,5 a $10,5/\text{mm}^3$ (Tabela 2).

Os valores dos elementos mielóides encontrados revelaram um aumento significativo apenas no número de monócitos para o grupo *A. sylvaticus* (de $5,67 \pm 1,76$ para $7,007 \pm 1,41$; $p = 0,001$) e placebo (de $5,59 \pm 1,50$ para $7,89 \pm 2,46$; $p = 0,01$). Em relação aos neutrófilos, eosinófilos, basófilos não houve diferença significativa para ambos os grupos (tabela 2).

Em relação à porcentagem de linfócitos não houve diferença significativa para ambos os grupos. No entanto, para a contagem total de linfócitos (CTL) houve diferença significativa nos grupos placebo com diminuição significativa dos dados (1738 ± 744 para 1115 ± 218 ; $p = 0,01$) e para o grupo *A. sylvaticus* revelando um aumento significativo (de 1454 ± 381 para 1931 ± 649 ; $p = 0,009$; tabela 2).

As plaquetas não apresentaram valores significativos para os grupos placebo e *A. sylvaticus*. No entanto as plaquetas apresentam tendência de diminuição para o grupo suplementado (de 281 ± 38 para 249 ± 47 ; $p = 0,06$), quando comparados o primeiro e o terceiro mês de acompanhamento (tabela 2).

Tabela 1: Resultados da série vermelha do hemograma para pacientes do grupo placebo e *Agaricus sylvaticus* com 3 ciclos de quimioterapia.

Série Vermelha	Ag. <i>Sylvaticus</i> (n = 13)					
	Inicial	Três meses	p-valor*	Inicial	Três meses	p-valor*
Hemoglobina (g/dL)	12,66 ± 0,77	12,08 ± 1,07	0,12	11,9 ± 1,41	12,09 ± 1,23	0,07
Hematócrito (%)	36,99 ± 3,24	34,60 ± 3,21	0,1	34,29 ± 4,17	37,46 ± 2,34	0,04
Hemácias (10 ⁶ /mµL)	4,47 ± 0,44	4,14 ± 0,53	0,02	4,31 ± 0,29	4,76 ± 0,58	0,03
VCM (fL)	82,62 ± 6,58	89,49 ± 4,59	0,4	86,36 ± 4,13	87,04 ± 4,04	0,64
HCM (pg)	29,55 ± 3,09	31,32 ± 5,44	0,4	29,38 ± 3,58	30,99 ± 3,31	0,15
CHCM (g/dL)	34,55 ± 3,81	33,67 ± 1,72	0,4	32,46 ± 1,11	34,94 ± 2,1	0,001

Testes aplicados T-student e F. Os valores representam a média ± desvio padrão. * Comparação entre os valores iniciais e após três meses.

Tabela 2: Resultados da série branca do hemograma para pacientes do grupo e *Agaricus sylvaticus* com 3 ciclos de quimioterapia.

Série Branca	Ag. <i>Sylvaticus</i> (n = 13)					
	Inicial	Três meses	p-valor*	Inicial	Três meses	p-valor*
Leucócitos (/mm ³)	5,28 ± 1,70	4,36 ± 1,55	0,2	5,07 ± 1,54	5,92 ± 1,90	0,03
Linfócitos (%)	32,57 ± 6,47	27,47 ± 8,68	0,1	29,99 ± 6,09	33,12 ± 4,83	0,1
CTL (/mm ³)	1738,45 ± 744,08	1115,15 ± 218,16	0,01	1454,32 ± 381,47	1931,39 ± 649,6	0,009
Neutrófilos (%)	50,86 ± 9,84	47,33 ± 4,71	0,2	52,5 ± 10,69	58,56 ± 6,86	0,1
Monócitos (%)	5,59 ± 1,5	7,89 ± 2,46	0,01	5,67 ± 1,76	7,0 ± 1,41	0,01
Eosinófilos (%)	2,46 ± 0,87	2,69 ± 0,85	0,38	2,69 ± 0,85	2,84 ± 0,98	0,6
Basófilos (%)	0,69 ± 0,48	0,61 ± 0,5	0,5	0,69 ± 0,48	0,61 ± 0,5	0,6
Plaquetas (10 ³ /mm ³)	248 ± 48,7	285 ± 63,71	0,1	281 ± 38,02	249 ± 47,8	0,06

Testes aplicados T-student e F. Os valores representam a média ± desvio padrão. * Comparação entre os valores iniciais e após três meses.

5.2.3.2 Resultado das Pacientes com 6 Ciclos de Quimioterapia

Após seis meses de acompanhamento no Ambulatório de Oncologia do Hospital de Base do Distrito Federal, 20 pacientes com câncer de mama concluíram o estudo, estas foram separadas em grupos placebo e *A. sylvaticus*.

As pacientes do grupo placebo ($n = 10$) tinham idade média de $48,2 \pm 3,6$ anos. Com relação ao estadiamento, 30% ($n = 3$) estavam no estágio II 70% ($n = 7$) no estágio III. As pacientes do grupo que recebeu *A. sylvaticus* ($n = 10$) tinham idade média de $52,3 \pm 5,86$ anos. Quanto ao estadiamento, 40% ($n = 4$) estavam no estágio II e 60% ($n = 6$) no estágio III na doença.

A análise dos dados foi realizada em dois momentos distintos. Primeiramente se observou os resultados comparativos entre o primeiro e o terceiro mês de quimioterapia. Em um segundo momento foi feita a análise comparativa entre o primeiro e sexto mês de acompanhamento. Essa avaliação foi realizada para ambos os grupos, placebo e *A. sylvaticus*.

Em relação ao hemograma, os resultados observados foram: o grupo suplementado com *A. sylvaticus*. demonstrou aumento significativo dos níveis de hemácias, hemoglobina, hematócrito, hemoglobina corpuscular média (HCM), leucócitos, linfócitos, neutrófilos e contagem total de linfócitos (CFL) após seis meses de suplementação. O grupo placebo apresentou uma redução significativa dos níveis séricos de hemácias, leucócitos, basófilos e CTL (tabela 3).

Quando comparados o primeiro e terceiro mês de quimioterapia, considerando os valores referenciais de 3,9 a $5,03 \cdot 10^6/m(iL)$ para a avaliação do número de hemácias, o grupo placebo apresentou uma diminuição significativa (de $4,21 \pm 0,55 \cdot 10^6/m^{\wedge}L$ para $3,94 \pm 0,66 \cdot 10^6/m(iL)$; $p = 0,02$). Quando observados os valores referentes ao sexto mês de tratamento, houve a diminuição do número de hemácias (de $4,21 \pm 0,55$ para $3,63 \pm 0,33 \cdot 10^6/mfIL$; $p =$

0,03). O grupo suplementado com *A. sylvaticus* revelou um aumento significativo no número de hemácias para o terceiro mês de suplementação (de $4,23 \pm 1,18 \times 10^6/\text{m}^3$ para $4,6 \pm 0,9 \times 10^6/\text{m}^3$; $p = 0,0007$) e para o sexto mês de suplementação (de $4,23 \pm 1,18 \times 10^6/\text{m}^3$ para $5,01 \pm 0,5 \times 10^6/\text{m}^3$; $p = 0,0008$), quando comparado ao primeiro mês de tratamento (tabela 3).

Em relação ao valor de hemoglobina o grupo *A. sylvaticus* para os dois períodos avaliados apresentou resultados significativos revelando aumento nos parâmetros de hemoglobina, para os valores de referência de 12 a 15,5 g/dL ($12,04 \pm 1,2$ g/dL para $12,61 \pm 1,27$ g/dL; $p = 0,01$ - terceiro mês; $12,4 \pm 1,2$ g/dL para $13,17 \pm 1,29$ g/dL; $p = 0,01$ - sexto mês). O grupo placebo não apresentou resultado significativo nos parâmetros de hemoglobina (de $12,22 \pm 1,32$ g/dL para $11,52 \pm 1,98$ g/dL, $p = 0,08$ e $12,22 \pm 1,32$ g/dL para $11,68 \pm 1,66$ g/dL, $p = 0,25$ respectivamente para os meses três e seis de suplementação; tabela 3).

A análise do hematócrito revelou no terceiro mês de suplementação um aumento significativo na porcentagem do grupo *A. sylvaticus* (de $36,44 \pm 3,06$ % para $38,7 \pm 3,41$ %; $p = 0,02$). Para o grupo Placebo não foram encontrados valores significativos (Tabela 3).

Ao analisar aos valores hematimétricos, as taxas de Volume Corpuscular Médio (VCM), Hemoglobina Corpuscular Média (HCM), e a Concentração Hemoglobínica Corpuscular Média (CHCM) não apresentaram diminuição estatisticamente significativa para o grupo placebo durante o período de tratamento; os valores de HCM (de $26,05 \pm 1,76$ pg para $29,04 \pm 2,12$ pg; $p = 0,01$) encontrados para o grupo *A. sylvaticus* demonstrou significância estatística no último mês de suplementação; em relação aos valores de VCM e CHCM apresentaram tendência aumento, no entanto, não foi significativo (Tabela 3).

Para os parâmetros imunológicos foi observada a série branca de células do sangue.

Em relação aos números de leucócitos houve um aumento significativo para o último mês de

suplementação para o grupo *A. sylvaticus* (de $4,7 \pm 1,4$ /mm³ para $5,95 \pm 1,23$ /mm³; $p = 0,008$). Em relação ao grupo placebo houve uma diminuição significativa no número de leucócitos para o terceiro mês de suplementação (de $4,51 \pm 1,05$ /mm³ para $3,14 \pm 0,55$ /mm³; $p = 0,004$). Os valores de referência utilizados foram 3,5 a 10,5/mm³ (tabela 4).

Os valores percentuais dos elementos mielóides encontrados para o grupo *A. sylvaticus* revelaram resultados significativos para o número de neutrófilos após seis meses (de $46,17 \pm 13,19\%$ para $54,5 \pm 10,3\%$; $p = 0,01$). Para o grupo placebo apenas houve redução significativa na porcentagem de basófilos (de $0,8 \pm 0,4\%$ para $0,2 \pm 0,4\%$; $p = 0,005$). Para os dados de eusinófilos e monócitos não houve diferença significativa para ambos os grupos (tabela 4).

Tabela 3: Resultados da série vermelha do hemograma de pacientes placebo e Ag sylvaticus com 6 ciclos de quimioterapia.

Série vermelha	Placebo (n = 10)					Ag sylvaticus (n = 10)					
	Inicial	Três meses	P-valor*	Seis meses	p-valor*	Inicial	Três meses	P-valor*	Seis meses	P-valor*	Valor de referência
Hemoglobina (g/dL)	12,22 ± 1,32	11,52 ± 1,98	0,08	11,68 ± 1,66	0,25	12,04 ± 1,21	12,61 ± 1,27	0,01	13,17 ± 1,26	0,01	12-15,5 g/dl
Hematócrito (%)	35,10 ± 3,37	32,97 ± 4,49	0,1	35,32 ± 4,74	0,8	36,44 ± 3,06	38,07 ± 3,41	0,02	38,23 ± 3,06	0,1	35-45%
Hemácias (10 ⁶ /µL)	4,22 ± 0,55	3,94 ± 0,66	0,02	3,63 ± 0,33	0,03	4,23 ± 1,18	4,6 ± 0,94	0,0007	5,01 ± 0,5	0,0008	3,9 – 5,00 10 ⁶ /µL
VCM (fL)	85,75 ± 4,78	83,39 ± 9,6	0,3	75,15 ± 17,4	0,12	86,06 ± 3,03	86,61 ± 5,10	0,7	88,84 ± 3,41	0,09	82 - 98 fL
HCM (pg)	27,95 ± 1,86	26,74 ± 0,36	0,3	29,23 ± 1,83	0,08	26,05 ± 1,76	28,89 ± 12,85	0,2	29,04 ± 2,12	0,01	26 - 34 pg
CHCM (g/dL)	33,05 ± 0,88	32,51 ± 1,5	0,3	33,63 ± 1,74	0,3	31,91 ± 1,28	33,91 ± 3,27	0,1	32,73 ± 2,15	0,3	31 - 36 g/dL

Testes aplicados T-student e F. Os valores representam a média ± desvio padrão. * Comparação entre os valores iniciais, após três e seis meses.

Tabela 4: Resultados da série branca do hemograma de pacientes placebo e Ag sylvaticus com 6 ciclos de quimioterapia.

Série branca	Placebo (n = 10)					Ag. Sylvaticus (n = 10)					
	Inicial	Três meses	P-valor*	Seis meses	P-valor*	Inicial	Três meses	p-valor*	Seis meses	p-valor*	Valor referência
Leucócitos (/mm ³)	4,51 ± 1,05	3,14 ± 0,55	0,004	4,29 ± 12,8	0,7	4,70 ± 1,43	4,6 ± 0,86	0,9	5,95 ± 1,23	0,008	3,5 ± 10,5 /mm ³
Linfócitos (%)	30,7 ± 5,63	28,83 ± 5,49	0,4	27,84 ± 5,37	0,2	24,25 ± 2,34	29,88 ± 4,16	0,01	29,7 ± 3,26	0,0004	20 - 35 %
CTL(/mm ³)	1384 ± 405	896 ± 185	0,01	1185 ± 493	0,4	1152 ± 431	1379 ± 279	0,08	1761 ± 376	0,003	1200-2000 /mm ³
Neutrófilos (%)	50,3 ± 7,53	40,71 ± 11,1	0,06	49,82 ± 7,8	0,9	46,17 ± 13,19	48,9 ± 12,03	0,06	54,54 ± 10,33	0,01	40 – 80 %
Monócitos (%)	10,67 ± 5,03	7,6 ± 3,54	0,63	12,87 ± 7,85	0,4	9,34 ± 2,7	10,8 ± 2,19	0,2	10,37 ± 2,17	0,2	3 – 9 %
Eosinófilos(%)	2,3 ± 1,41	1,7 ± 1,15	0,19	2,2 ± 1,31	0,8	2,3 ± 1,4	1,6 ± 0,96	0,2	1,7 ± 0,8	0,3	1 – 5 %
Basófilos (%)	0,8 ± 0,42	0,5 ± 0,52	0,1	0,2 ± 0,42	0,005	0,4 ± 0,5	0,1 ± 0,3	0,08	0,3 ± 0,4	0,6	0 – 1 %
Plaquetas (10 ³ /mm ³)	282,1 ± 80,8	289,3 ± 71,9	0,01	266,9 ± 62,12	0,6	317,4 ± 42,6	328 ± 78	0,7	271,6 ± 64,8	0,1	150 - 450

Testes aplicados T-student e F. Os valores representam a média ± desvio padrão. * Comparação entre os valores iniciais, após três e seis meses.

Em relação à porcentagem de linfócitos não houve diferença significativa em ambos os períodos observados para o grupo placebo. Já em relação ao grupo *A. sylvaticus* houve um aumento significativo nos dois períodos (de $24,25 \pm 2,34\%$ para $29,88 \pm 4,16\%$; $p = 0,01$ - terceiro mês; de $24,25 \pm 2,34\%$ para $29,7 \pm 3,26\%$; $p = 0,0004$ - sexto mês). Em relação à CTL o grupo *A. sylvaticus* apresentou resultados significativos após seis meses da pesquisa, revelando valores de $1152,5 \pm 431,5/\text{mm}^3$ para $1761 \pm 376,8/\text{mm}^3$; $p = 0,003$. Em relação ao grupo placebo os resultados somente foram significativos no terceiro mês da pesquisa, onde mostraram os seguintes valores: de $1384,6 \pm 405,88/\text{mm}^3$ para $896,98 \pm 185,4/\text{mm}^3$; $p = 0,01$ (tabela 4), representando uma diminuição deste parâmetro.

As plaquetas não apresentaram valores significativos para os grupos placebo e *A. sylvaticus* em relação ao período de acompanhamento da pesquisa (tabela 4).

5.2.4 DISCUSSÃO

Pacientes com câncer de mama frequentemente apresentam alterações hematológicas e imunológicas durante o processo da doença⁹. Drogas utilizadas no tratamento quimioterápico induzem à depressão da medula óssea prejudicando as defesas do organismo gerando um prejuízo no combate a doença e na qualidade de vida de pacientes com neoplasias malignas^{8,9}. As células da medula óssea são de renovação rápida, portanto muito susceptíveis à ação dos agentes quimioterápicos e dos diversos fatores ligados ao desenvolvimento tumoral, que podem levar à leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia e anemia^{6-11,36}.

A toxicidade do tratamento quimioterápico no perfil hematológico se expressa sobre as três linhas medulares: hemácias, leucócitos e plaquetas. Em função da semi-vida de hemácias, o desenvolvimento de anemia é tardio. A concentração de hemoglobina guarda relação com a contagem de hemácias e é utilizada para monitorar a resposta à terapia^{8,9}.

A análise dos dados encontrados no presente estudo revelou em relação ao hemograma das pacientes com 3 ciclos de quimioterapia, aumento estatisticamente significativo das taxas séricas de hematócrito ($p = 0,04$), hemácias ($p = 0,03$), CHCM ($p = 0,001$) no grupo tratado com *A. sylvaticus*, após três meses de suplementação. Esses achados não foram observados nos pacientes pertencentes ao grupo placebo. No entanto em relação ao grupo placebo, observou-se uma diminuição significativa ($p = 0,02$), quanto ao número de hemácias (tabela 1,2).

Em relação ao hemograma, os resultados observados para as pacientes com 6 ciclos de quimioterapia foram: o grupo suplementado com *A. sylvaticus*, demonstrou aumento significativo dos níveis de hemácias ($p = 0,02$), hemoglobina ($p = 0,02$), hematócrito ($p = 0,02$), HCM ($p = 0,02$), leucócitos ($p = 0,02$), linfócitos ($p = 0,02$), neutrófilos ($p = 0,02$) e CTL ($p = 0,02$) após seis meses de suplementação. O grupo placebo apresentou uma redução significativa dos níveis séricos de hemácias ($p = 0,02$ e $p = 0,03$), leucócitos ($p = 0,004$), basófilos ($p = 0,005$) e CTL ($p = 0,01$) - (tabela 3,4).

As pacientes do grupo placebo com 3 ciclos de quimioterapia em relação ao hemograma, apresentou valores diminuídos em todos os padrões analisados, no entanto foi significativo apenas o número de hemácias (3 mês - $p = 0,02$), ao final de três meses de suplementação. O mesmo resultado foi observado nas pacientes com 6 ciclos de quimioterapia, que revelaram diminuição significativa para os dois períodos observados (3 mês - $p = 0,02$ e 6mês - $p = 0,03$). Em relação aos valores hemntimétricos as pacientes de ambos os grupos (3/6 ciclo - placebo), não revelaram diminuição significativa.

Em relação à série vermelha das pacientes suplementadas com *A. sylvaticus* por três meses, revelaram ao final do tratamento aumento no número de hemácias ($p = 0,03$), na porcentagem do hematócrito ($p = 0,03$) e CHCM ($p = 0,001$). Resultados semelhantes foram observados ao terceiro mês de tratamento das pacientes com 6 ciclos de quimioterapia, além

do aumento nos valores hemoglobina ($p = 0.01$). Ao final do tratamento as pacientes com 6 ciclos de terapia e suplementação, demonstraram aumento significativo no número de hemácias ($p = 0.0008$), hemoglobinas ($p = 0.01$) e HCM ($p = 0.01$). Para porcentagem de hematócrito não houve significância no aumento do valor encontrado após seis meses de suplementação; houve significância apenas no terceiro mês de segmento da pesquisa. Em relação valores hematimétricos, apesar do aumento nos valores observados, estes não foram significativos em ambos os grupos.

Fortes *et al.* (2006), em ensaio clínico, randomizado placebo-controlado, duplo cego, avaliaram os efeitos da suplementação com extratos de *A. sylvaticus* em pacientes câncer, em tratamento quimioterápico, onde o grupo suplementado apresentou aumento significativo de hematócrito e hemácias, e aumento não-significativo de hemoglobina, HCM, VCM, revelando possíveis benefícios no sistema hematológico .³¹

Novaes *et al.* (2004), em um estudo prospectivo, randomizado, duplo-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 hematológico e imunológico¹⁷.

Dolby *et al.* (1997). relatou que a D-fração da (3-glucana, encontrada em suplemento de cogumelos medicinais da família Agaricaceae, tal qual o *A. sylvaticus*, tiveram efeito positivo sobre o estado de saúde mulheres diagnosticadas com câncer de mama. Houve uma melhoria nos parâmetros clínicos e os exames laboratoriais demonstraram melhora do sistema hematológico, além de reduzir a incidências de vômitos, causados pela quimioterapia e aumentar o apetite das pacientes, reduzindo o grau de anorexia que também pode ser um efeito colateral dos tratamentos convencionais³².

See *et al.* (2002). em estudo clínico com diversos tipos de câncer incluindo o câncer

de mama (estádio IV), forneceu aos pacientes um complexo de componentes imunomoduladores; dentre eles o chá de *Agaricus blazei* (10mg/dia). Seis meses após o início do tratamento, alguns pacientes tiveram aumento da atividade das células NK (*Natural Killer*), dos níveis de TNF-a e de hemácias, de hemoglobina e de glutatona. Os receptores para TNF-a diminuíram. Diarréias e náuseas ocasionais foram relatadas, mas a qualidade de vida melhorou. A combinação de componentes imunoativos foi efetiva no aumento da função das células NK e de outros parâmetros imunológicos em pacientes em estágios avançados do câncer. Tomado as combinações nutricionais possivelmente efetivas no tratamento de estágios tardios do câncer³³.

Os dados do presente estudo sugerem evidências que indicam há presença de compostos bioativos presentes nos cogumelos *A. sylvaticus* capazes de atuar positivamente no sistema hematológico de pacientes com câncer de mama. Ao observar os dados relatados, vê-se que houve melhora nos parâmetros clínicos da série vermelha em todos os períodos da pesquisa.

A análise da série branca do hemograma das pacientes suplementadas com *A. sylvaticus*, com 3 ciclos de quimioterapia, demonstrou um aumento significativo nos parâmetros para leucócitos ($p = 0,03$), monócitos ($p = 0,01$) e CTL ($p = 0,009$) ao final de três meses de segmento. As pacientes com 6 ciclos de quimioterapia revelaram um aumento significativo nos parâmetros de linfócitos ($p = 0,01$) para o primeiro trimestre da pesquisa, os outros parâmetros imunológicos mostraram aumento, entretanto não houve significância estatística. Após seis meses de suplementação o grupo *A. sylvaticus* revelou valores significativos para leucócitos ($p = 0,008$), linfócitos ($p = 0,0004$) e CTL ($p = 0,003$) e neutrófilos ($p = 0,01$), os outros parâmetros não foram significativos durante o tempo da pesquisa.

O achados do grupo placebo das pacientes com 3 ciclos de tratamento estatisticamente significativos foram a diminuição nos números de monócitos ($p = 0,01$) e CTL ($p = 0,01$). Os outros parâmetros não revelaram significância estatística apesar de estarem reduzidos. Em relação ao grupo placebo das pacientes com 6 ciclos de quimioterapia os achados estatisticamente significativos para o primeiro trimestre da pesquisa revelaram uma diminuição nos números de leucócitos ($p = 0,004$) e CTL ($p = 0,01$). Os outros parâmetros não revelaram significância estatística, apesar de diminuídos. Ao final de seis meses de pesquisa o grupo placebo apresentou valores também diminuídos em relação ao primeiro mês de suplementação, no entanto, apenas a porcentagem de basófilos ($p = 0.005$) demonstrou diminuição significativa.

Evidências científicas assinalam que a suplementação dietética com fungos medicinais, como o *Agaricus sylvaticus* é capaz de melhorar significativamente a condição fisiológica e o prognóstico de pacientes com câncer¹⁶.

Pesquisas com cogumelos medicinais indicam o polissacarídeo β -glucana atua no organismo 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 ' . 12-17

As P-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. Pesquisas realizadas com P-glucanas extraídas de fungos comprovaram que estas agem estimulando a ação de neutrófilos, eosinófilos, monócitos, macrófagos e células NK através dos seus receptores específicos¹⁷. Porém, o exato mecanismo de ação desse polissacarídeo ainda não está

totalmente elucidado. Estes componentes podem regular vários aspectos dos componentes humorais e/ou celulares do sistema imune. Padilha *et al.* (2009), observando a ação da (3-glucana de extratos de cogumelos Agaricales, relatou possibilidade dessa substancia reduzir o processo inflamatório das doenças através do estímulo do sistema imunológico, aumentando o número de células defesa .³⁷

Estudos clínicos demonstram que a combinação de contagens reduzidas de eosinófilos e basófilos em 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 agressivo¹⁴.

Takimoto *et al.* (2004). em ensaio clínico randomizado, administrou de forma oral extrato de *Agaricus blazei* em ratos. O grupo controle foi tratado oralmente com água. O estudo demonstrou aumento das células NK e incremento de linfócitos T citotóxico. A pesquisa indica que o extrato de cogumelo potencializa a atividade imunológica citotóxica inata e adaptativa .¹⁸

Dois estudos com mulheres diagnosticadas com câncer de mama, observou que a suplementação dietética com *A. sylvaticus*. foi capaz de estimular o sistema imunológico, aumentando o número de células NK'.^{34 35}

A leucopenia, neutropenia e linfocitopenia são as principais alterações imunológicas vista em vários estudos sobre quimioterapia. Pesquisa realizada com mulheres em estágio II e III do câncer de mama em tratamento quimioterápico e suplementação com arginina observou um melhora nos números de leucócitos, linfócitos e neutrófilos ao final de três meses de suplementação e quimioterapia⁶.²

Fortes *et al.*(2006) avaliaram a função imunológica de pacientes com câncer 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 câncer¹. Resultados semelhantes foram observados nos grupos relatados neste estudo.

Fatores ligados ao desenvolvimento tumoral em pacientes com câncer podem ser culpados pelo aumento plaquetário. Acredita-se que a trombocitose reativa comumente observada em pacientes com neoplasias pode ser justificada por esse aumento plaquetário. Contudo os efeitos deletérios causados pela quimioterapia podem surgir como um fator protetor contra esse aumento excessivo de plaquetas, diminuindo a sua produção. Aguiar¹⁰ observou que pacientes com câncer de mama mantiveram os valores de plaquetas preservados dentro da normalidade após três meses de suplementação com arginina. Fortes et al, observou uma redução significativa no número de plaquetas para o grupo suplementado com *A. sylvaticus*, contudo os dois grupos permaneceram dentro dos valores de normalidade. Sugerindo que o *A. sylvaticus* é capaz de evitar a trombocitose comum em pacientes com neoplasias malignas.

Neste estudo, igualmente ao relato da literatura, a contagem plaquetária permaneceu nos níveis de normalidade em ambos os grupos, e observou-se, no grupo placebo das pacientes com 3 ciclos de quimioterapia um aumento significativo no número de plaquetas ($p = 0.01$) ao final de três meses de tratamento. No entanto, nos demais grupos o aumento não foi significativo. O grupo *A. sylvaticus*, encontrou redução de plaquetas em ambos os grupos e durante todos os tempos da pesquisa, contudo esses valores não foram significativos. Os dados encontrados na pesquisa mostram a possível ação do fungo *A.*

sylvaticus no controle da produção de plaquetas, sugerindo a prevenção do quadro de trombocitose em pacientes com neoplasias malignas.

Fatores como dosagem, taxa, tempo e frequência de suplementação, além do mecanismo de ação, interferem na habilidade dos compostos bioativos presentes nos fungos medicinais de melhorar ou suprimir a resposta imune dos pacientes. Poucos estudos têm sido conduzidos em relação aos efeitos farmacológicos dessas substâncias. Estudos *in vivo* têm revelado que extratos de determinados fungos não possuem efeitos significativos em pacientes com perfil imunológicos e hematológicos normais. No entanto, possuem a habilidade de restaurar a resposta imunológica prejudicada devido ao tumor, atingindo os níveis de normalidade ¹⁹. Todos esses fatores podem explicar, em parte, os resultados encontrados na contagem de células vermelhas e brancas das pacientes suplementadas com *A. sylvaticus* neste estudo.

As ações desses fungos e suas moléculas bioativas na terapia do câncer necessitam ser melhor esclarecidas, entretanto pesquisas mostram que muitas dessas substâncias têm ação anticarcinogênica, antiviral, antitrombocítica, antibiótica, antiinflamatória, antioxidante e muitas outras funções que trazem benefícios à saúde¹⁻¹⁷.

5.2.5 CONCLUSÃO

Os efeitos hematológicos e imunológicos de cogumelos medicinais relatados em diversos estudos experimentais e clínicos publicados, têm demonstrado resultados promissores no tratamento coadjuvante do câncer de mama. Contudo, a condução de novos protocolos clínicos randomizados é necessária para elucidar os possíveis mecanismos de ação e os benefícios clínicos destes fungos em diversos tipos de câncer.

5.6 REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer [INCA]. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA 2009. Brasil.
2. Tiezzi DG. Epidemiologia do câncer de mama. Rev. Bras. Ginecol Obstetr, 2009, 3(5): 213-215.
3. Guerra MR. Gallo CVM. Mendonça GAS. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. Rev Brasil Cancerc. 2005 Mai; 51 (3): 227-234.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer [INCA], Controle do câncer de mama: documento de consenso. Rio de Janeiro: INCA 2004.
5. Brito C. Portela MC. Vasconcellos MTL. Assistência oncológica pelo SUS a mulheres com câncer de mama no Estado do Rio de Janeiro. Rev Saúde Pública 2005; 39(6): 874-881.
6. Brito C, Portela MC, Vasconcellos MTL. Sobrevida de mulheres tratadas por câncer de mama no estado do Rio de Janeiro. Rev. Saúde Pública, 2009, 43(3): 481-9.
7. Shang E. Weiss C. Post S. Kaehler G. The Influence of Early Supplementation of Parenteral Nutrition on Quality of Life and Body Composition in Patients With Advanced Cancer. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, Vol. 30, nº. 3, 2006 p. 222-230.
8. Melo CFE. Quimioterapia neoadjuvante para o tratamento do câncer de mama. Avaliação clínica, imunológica e psicológica comparada ao índice de resposta. Tese [Dissertação - Mestrado em Ciências da Saúde] Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. 1999
9. Gimenez DL. Quimioterapia. *In* Ikemori EHA, *et al.* Nutrição em oncologia. 1ª ed. São Paulo: Lemar. p. 179-188. 2003.
10. Starlin N. Chan I. Norman AR. Tait D, Iveson T. Hill M, *et al.* A randomized comparison between six months of bolus fluorouracil (5-FU) Leucovorin (LV) and twelve weeks of

- protracted venous infusion (PVI) 5 FU as adjuvant treatment in colorectal cancer: an update with follow-up. Proc Am Soc Clin Oncol. 23: 25, 2004.
11. Perez E , Muss HB. Optimizing adjuvant chemotherapy in early-stage of breast cancer. Oncology. 19(4): 1759-67.2005
 12. Novaes MRCG. Fortes RC. Efeitos antitumorais de cogumelos comestíveis da família agaricaceae. Nutrição Brasil - Jul/Agost 2005; 4 (4).
 13. Novaes MRCG. Novaes LCG. Fármaco-nutrientes em cogumelos comestíveis Agaricales e outros basidiomicetos. Rev Bras Nutr clin 2005; 20(3): 181-187.
 14. 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): 363-371.
 15. Novaes MRCG, Fortes R, Melo A, Recova V. Alterations on the metabolism of lipids in post-surgery patients with colorectal câncer supplemented with fungus Agaricus Sylvaticus. Clinical Nutrition. 2005; 24(4): 672-672.
 16. Novaes MRCG, Novaes LCG, Recova V, Melo A. Evaluation of acute toxicity of edible mushroom Agaricus Sylvaticus. Clinical nutrition. 2005; 24(4) 672-672.
 17. 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(S1): 125-129.
 18. Takimoto H. Wakita D. Kawaguchi K. Kumazawa Y. Potentiation of cytotoxic activity in naïve and tumor-bearing mice by oral administration of hot-water extracts from Agaricus brazei fruiting bodies. Biol Pharm Bull. 2004 Mar; v. 27, p. 404-406.
 19. Chu KKW. Ho SSS. Chow AHL. Coriolus versicolor: a medicinal mushroom with promising immunotherapeutic values. J Clin Pharmacol J New Drugs 2002; 42: 976-84-
 20. Chen Soh SR. Phung S. Hug. Ye JJ. Kwok SL; Shrode GE. Belury M. Adams LS. Williams

- D. Anti-Aromatase Activity of Phytochemicals in White Button Mushrooms (*Agaricus bisporus*). *Cancer Res.*, v.66, p. 12026-12034, dez. 2006.
21. Grube JB, Eng ET, Kao YC, Kwon A, Chen S. White button mushroom phytochemicals inhibit aromatase activity and breast cancer cell proliferation. *Journal of Nutrition*, v.131, p. 3288-3293, dez. 2001.
22. Shang E, Weiss C, Post S, Kaehler G. The Influence of Early Supplementation of Parenteral Nutrition on Quality of Life and Body Composition in Patients With Advanced Cancer. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, Vol. 30, n°. 3, 2006 p. 222-230
23. Fang N, Li Q, Yu S, Zhang J, He L, Ronis MJ, Badger TM. Inhibition of growth and induction of apoptosis in human cancer cell lines by an ethyl acetate fraction from shiitake mushrooms. *J Altern Complement Med*. 2006 Mar; 12(2): 125-32.
24. Takaku T, Kimura Y, Okuda H. Isolation of an antitumor compound from *Agaricus blazei* Murill and its mechanism of action. *J. Nutr.* 131:1409-1413, 2001.
25. Jedinak A, Sliva D. *Pleurotus ostreatus* inhibits proliferation of human breast cancer and colon cancer cells through p53-dependent as well as p53-independent pathway. *Inter. Jour. Oncol.* 2008 Dec; 33(6): 1307-13.
26. Hetland G, Johnson E, Lyberg T, Bemardshaw S, Tryggestad AM, Grinde B. Effects of the medicinal mushroom *Agaricus blazei* Murill on immunity, infection and cancer. *Sacnd. J. Immunol.* 68(4): 363-70, 2008 Oct.
27. Kim MY, Seguin P, Ahn JK, Kim JJ, Chun SC, Kim EHA. *et al.* Phenolic compound concentration and antioxidant activities of edible and medicinal mushrooms from Korea. *J. Agric. Food Chem.* 56(6): 7265-70, Aug, 2008.
28. Bemadshaw S, Lyberg T, Hetland G, Johnson E. Effect of an extract of the mushroom *Agaricus blazei* Murill on expression of adhesion molecules and production of reactive oxygen species in monocytes and granulocytes in human whole blood ex vivo. *APMIS*,

- 115(6): 719-25, 2007,Jun.
29. Tal ore te T.P; Isoda H; Maekawa T. *Agaricus blazei*(class basidiomycotina) aqueous extract enhances the expression of c-jun protein in MCF-7 cells. *Jour. Agric. Food Chem.* 2002 Aug 28; 50 (18): 5162-6.
 30. Hong SA; Kim K; Nam SJ; Kong G; Kim MKA case-control study on the dietary intake of mushrooms and breast cancer risk among Korean women. *Int. J. Cancer.* 122(4): 919-23, 2008, Feb.
 31. 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.*
 32. Dolby V. Na extract from maitake mushroom is an important anti-cancer. *Better Nutrition* 1997; 59(8):38.
 33. See D. Mason S. Roshan R. Increased tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and natural killer cell (NK) function using an integrative approach in late stage cancers. *Immunol Invest*, v. 31, p. 137-153, mai. 2002
 34. Gennari J. Gennari M. FELIPPE JR. J. O *Agaricus sylvaticus* aumenta o número de células Natural Killer em pacientes com câncer. *Revista de Medicina Complementar*, v.7, p.42, 2001.
 35. Gennari JL. Veronesi R. Gennari MS. Uso do cogumelo *Agaricus sylvaticus* como complemento terapêutico em paciente com câncer de mama e metástase pulmonar. *Revista Brasileira de Medicina.* São Paulo, v.59. n. 7. p. 237-238. jul. 2002.
 36. Aguiar SMR. Impacto da suplementação alimentar na toxicidade hematológica e na qualidade de vida e mulheres portadoras de câncer de mama sob regime quimioterápico adjuvante. Tese [Mestrado - Ciências ambientais e saúde] Universidade Católica de Goiás. 2008

37. Padilha MM, Avila AA, Sousa PJ, Cardoso LG, Perazzo FF, Carvalho JC. Anti-inflammatory activity of aqueous and alkaline extracts from mushrooms (*Agaricus blazei* Murill). *J Med Food*, 12 (2):359-64, 2009 Apr.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

**RESUMO (ABSTRACTS) ACEITO NO 16th WORLD
CONGRESS OF BASIC AND CLINICAL PHARMACOLOGY
COPENHAGUE, DINAMARCA, 17-23 JULHO 2010.**

RESULTADOS E DISCUSSÃO

EFEITOS IMUNOLÓGICOS E HEMATOLÓGICOS DA SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM AGARICUS SYLVATICUS EM PACIENTES COM CANCER DE MAMA EM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

*Immunological and hematological effects of a dietary supplementation with
Agaricus Sylvaticus in breast cancer patients undergoing chemotherapy*

Novaes MRCG, Valadares FP

EFEITOS IMUNOLÓGICOS E HEMATOLÓGICOS DA SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM AGARICUS SYLVATICUS EM PACIENTES COM CANCER DE MAMA EM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

Introdução: Pacientes com o câncer tendem a desenvolver alterações hematológicas e imunológicas durante o processo da doença. Fungos medicinais podem estimular o sistema imunológico e hematopoético, promovendo melhorias no prognóstico e na resposta fisiológica de pacientes.

Objetivos: Avaliar os efeitos nutricionais e hematológicos de uma suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* em pacientes com câncer de mama em tratamento quimioterápico.

Métodos: Estudo randomizado, controlado com placebo, duplo-cego. Amostra de 46 mulheres com câncer de mama em estágios II (61,5%) e III (38,5%) durante a quimioterapia, a idade média de $52,41 \pm 5,94$ anos, divididos em dois grupos: placebo ($n = 23$) e experimental ($n = 23$). O grupo placebo recebeu apenas a fécula, por via oral, durante seis meses. O grupo experimental recebeu *Agaricus sylvaticus* (2,1 g / dia), por via oral, 3 vezes ao dia durante seis meses. Os tratamentos consistiram de: a evolução da doença, sintomas gastrointestinais, resposta à quimioterapia, o prognóstico, o tamanho do tumor (observado pela mamografia) e peso corporal. Resultados: Após seis meses de suplementação com *Agaricus sylvaticus*, observou-se uma melhoria significativa do estado clínico e nutricional, bem como redução de vômitos (30%), náusea (20%), diarreia (10%) e constipação (10%) no grupo suplementado com cogumelo, quando comparada com o grupo placebo. Além disso, no grupo suplementado com cogumelo houve alterações no hematócrito ($36,44 \pm 3,06$ para $38,07 \pm 3,04$ $p = 0,02$), hemoglobina ($12,04 \pm 1,21$ para $13,17 \pm 1,26$, $p = 0,01$), hemácias ($4,23 \pm 1,18$ para $5,01 \pm 0,5$, $p = 0,0008$), leucócitos ($4,7 \pm 1,43$ para $5,95 \pm 1,23$, $p = 0,008$), linfócito ($24,25 \pm 2,43$ para $29,7 \pm 3,26$, $p = 0,004$) quando comparado com o grupo placebo. **Conclusões:** Os pacientes com câncer de mama podem experimentar melhora significativa em seu estado nutricional e hematológica se suplementado com fungo *Agaricus sylvaticus*.

IMMUNOLOGICAL AND HEMATOLOGICAL EFFECTS OF A DIETARY SUPPLEMENTATION WITH AGARICUS SYLVATICUS IN BREAST CANCER PATIENTS UNDERGOING CHEMOTHERAPY

Introduction: Patients with cancer tend to develop hematological and immunological during the disease process. Medicinal fungi can stimulate the immune and hematopoietic systems, promoting improvements in the prognosis and the physiological response of these patients. **Aims:** Evaluate the nutritional and hematological effects of a dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* fungi in breast cancer patients undergoing chemotherapy. **Methods:** A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. Sample of 46 women with breast cancer at stages II (61.5%) and III (38.5%) during chemotherapy, average age 52.41 ± 5.94 years, divided in two groups: placebo (n = 23) and experimental (n = 23). The placebo group received starch only, orally, for six months. The experimental group was received *Agaricus sylvaticus* fungus (2,lg/day), orally, 3 times daily for six months. The trial consisted of: evolution of the disease, gastrointestinal symptoms, response to chemotherapy, prognosis, tumor size (observed by mammography) and body weight. **Results:** After six months of supplementation with *Agaricus sylvaticus*, it was observed a substantial improvement in clinical and nutritional status as well as reduction of vomiting (30%), nausea (20%), diarrhea (10%) and constipation (10%) in the group supplemented with mushroom when compared with the placebo group. In addition to that, in the group supplemented with mushroom there were alterations in hematocrit ($36,44 \pm 3,06$ to $38,07 \pm 3,04$? = 0,02), hemoglobin ($12,04 \pm 1,21$ to $13,17 \pm 1,26$, $p = 0,01$), blood cells ($4,23 \pm 1,18$ para $5,01 \pm 0,5$, $p = 0,0008$), leukocytes ($4,7 \pm 1,43$ para $5,95 \pm 1,23$, $p = 0,008$), lymphocytes ($24,25 \pm 2,43$ para $29,7 \pm 3,26$, $p = 0,004$), when compared with the placebo group. **Conclusions:** The patients with breast cancer can experience significant improvement in their nutritional and hematological status if supplemented with *Agaricus sylvaticus* fungi.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

**RESUMO (ABSTRACTS) ACEITO NO 13th BIENNIAL
MEETING OF THE INTERNATIONAL GYNECOLOGIC
CANCER SOCIETY (IGCS) PRAGA, REPÚBLICA THECA,
OUTUBRO 23-26, 2010.**

RESULTADOS E DISCUSSÃO

**EFEITOS CLÍNICOS E NUTRICIONAIS DA SUPLEMENTAÇÃO COM
COGUMELO AGARICUS SYLVATICUS EM PACIENTES COM
CANCER DE MAMA APÓS SEIS MESES DE SEGMENTO**

*Effects clinics and nutritionals of dietary supplementation with Agaricus
sylvaticus fungus of mama cancer after six months of clinical segment*

Novaes MRCG, Valadares FP.

EFEITOS CLÍNICOS E NUTRICIONAIS DA SUPLEMENTAÇÃO COM COGUMELO *AGARICUS SYLVATICUS* EM PACIENTES COM CANCER DE MAMA APÓS SEIS MESES DE SEGMENTO

Introdução: Pacientes com câncer tendem a desenvolver alterações clínicas e nutricionais durante a doença. Fungos medicinais podem estimular o sistema imunológico, melhorando a qualidade de vida desses pacientes, diminuindo os sintomas causados pelo tratamento convencional. **Objetivo:** Avaliar os efeitos da suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* nos parâmetros clínicos e nutricionais de pacientes com câncer de mama em tratamento quimioterápico. **Metodologia:** Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, realizado no Hospital de Base do Distrito Federal por seis meses. Amostra constituída de 20 pacientes, estádios II e III seguindo determinados critérios de inclusão e exclusão, separados em dois grupos: *Agaricus sylvaticus* (2,1 g/kg/dia) e placebo. Realizadas seis avaliações durante o tratamento. Resultados analisados pelos programas Microsoft Excel 2003 e R - versão 2.11.1 com $p \leq 0,05$. **Resultados:** Sobrepeso e obesidade foram diagnosticados em ambos os grupos. Houve melhora nos parâmetros clínicos e no funcionamento do trato gastrointestinal para o grupo suplementado com *Agaricus sylvaticus*. Em relação às queixas de falta de apetite houve diminuição de 20%, 92,8 % não relataram alterações no funcionamento do intestino e mais 80% não relatou queixa de náusea ou vômito. Houve um aumento significativo dos níveis de hemácias ($p = 0.02$), hemoglobina ($p = 0.02$), hematócrito ($p = 0.02$), HCM ($p = 0.02$), leucócitos ($p = 0.02$), linfócitos ($p = 0.02$), neutrófilos ($p = 0.02$) e CTL ($p = 0.02$) após seis meses de suplementação. **Conclusão:** Os resultados sugerem que a suplementação dietética com *Agaricus sylvaticus* exerce benefícios nos parâmetros clínicos e na diminuição dos sintomas causados pela quimioterapia em pacientes com câncer de mama.

Palavras-chave: Alterações clínicas e nutricionais, Trato gastrointestinais, Quimioterapia. Efeitos colaterais, *Agaricus sylvaticus*.

EFFECTS CLINICAL AND NUTRITIONALS OF DIETARY SUPPLEMENTATION WITH AGARICUS SYLVATICUS FUNGUS OF MAMA CANCER AFTER SIX MONTHS OF CLINICAL SEGMENT

Introduction: Patients with cancer tend to develop clinical and nutrition during illness. Medicinal fungi can stimulate the immune system, improving the quality of life of these patients, reducing symptoms caused by conventional treatment. **Objective:** To evaluate the effects of dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* in clinical and nutritional parameters of patients with breast cancer undergoing chemotherapy. **Methods:** Clinical randomized double-blind, placebo-controlled study, conducted at the Hospital of the Federal District for six months. Sample consisted of 20 patients, stage II and III following specific inclusion and exclusion criteria, separated into two groups: *Agaricus sylvaticus* (2.1 g / kg / day) and placebo. Six evaluations performed during treatment. Results were analyzed with Microsoft® Excel 2003 and R - version 2.11.1 $p \leq 0.05$. **Results:** Overweight and obesity were diagnosed in both groups. There was improvement in clinical parameters and gastrointestinal function for the group supplemented with *Agaricus sylvaticus*. In relation to complaints of poor appetite decreased 20%, 92.8% reported no changes in the functioning of the intestine and another 80% reported no complaints of nausea or vomiting. There was a significant increase in red blood cell count ($p = 0.02$), hemoglobin ($p = 0.02$), hematocrit ($p = 0.02$), MCH ($p = 0.02$), leukocytes ($p = 0.02$), lymphocytes ($p = 0.02$), neutrophils ($p = 0.02$) and CTL ($p = 0.02$) after six months of supplementation. **Conclusion:** The results suggest that dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* has benefits in clinical parameters and the reduction of symptoms caused by chemotherapy in patients with breast cancer. **Keywords:** Clinical and nutritional, gastrointestinal tract, chemotherapy, side effects, *Agaricus sylvaticus*.

CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Diversas alterações metabólicas, fisiológicas, psicológicas, afetam significativamente a qualidade de vida e, conseqüentemente, reduzem a sobrevida de pacientes com câncer.

Neste estudo, a suplementação dietética com cogumelos *Agaricus sylvaticus* foi capaz de promover efeitos benéficos nos sistemas hematopoiético, imunológico e digestório de pacientes com câncer de mama, demonstrando eficácia como terapêutica coadjuvante no tratamento do câncer de mama.

Os mecanismos de ação dos princípios bioativos presentes no *Agaricus sylvaticus* e em outros fungos medicinais não estão totalmente esclarecidos. Evidências científicas sugerem que essas ações podem ser atribuídas à presença de substâncias específicas, destacando-se as (3-glucanas, proteoglicanas, lectina, arginina e ergosterol.

Contudo, toma-se imprescindível a condução de novos ensaios clínicos controlados e randomizados como realizado neste estudo com o intuito de elucidar os mecanismos de ação dos efeitos observados e capacidade de ação do suplemento em diversos tipos de cânceres e estadiamentos.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- Abbas A K, Fausto N, Kumar V, Robbins & Cotran - Patologia - Bases patológicas da doença. T ed. 2005. Elsevier
- Aguiar SMR. Impacto da suplementação alimentar na toxicidade hematológica e na qualidade de vida e mulheres portadoras de câncer de mama sob regime quimioterápico adjuvante. Tese [Mestrado - Ciências ambientais e saúde] Universidade Católica de Goiás. 2008
- Albala C, Vio F, Yanez M. Transición epidemiológica en América latina: comparación de cuatro países. Rev Med Chil. 1997 Jun; 125 (6): 719-27
- Aleyamma M, Vendhan G, Physical activity levels among urban and rural women in south India and risk of breast cancer? A case-control study. European Journal of Cancer Prevention, 18 (5): 368-376; September 2009
- Amazonas MALA. Importância do uso de cogumelos: aspectos nutricionais e medicinais. Embrapa: Recursos Genéticos e Biotecnológicos; 2002. p. 143-61.
- Amorim VMSL, Barros MBA, César CLG, Carandina L, Goldbaum M. Fatores associados a não realização da mamografia e do exame clínico das mamas: um estudo e base populacional em Campinas. São Paulo, Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 24(11): 2623-7632, Nov. 2008.
- Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica Diretrizes brasileiras de obesidade 2009/2010 / ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. - 3.ed. - Itapevi, SP : AC Farmacêutica, 2009.
- Barros ACS, Barbosa EM, Gebrim LH. Projeto Diretrizes: Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2004.
- Bemadshaw S, Lyberg T, Hetland G, Johnson E. Effect of an extract of the mushroom *Agaricus blazei* Murill on expression of adhesion molecules and production of reactive oxygen species in monocytes and granulocytes in human whole blood ex vivo APMIS, 115(6): 719-25, 2007, Jun.
- Boggiolo L. Patologia. T ed. Ano 2006. Guanabara Koogan
- Bonassa EM. *Enfermagem em terapêutica oncológica*. São Paulo: Editora Atheneu. 2000
- Bonassa, EM. *Enfermagem em Quimioterapia*. São Paulo: Atheneu. 1998.
- Borchers AT, Stem JS, Hackman RM, Keen CL, Gershwin ME. Mushroom, tumors and immunity. PSEBM 1999; 221(4): 281 -93.
- Boyle P, Boffetta P. Alcohol consumption and breast cancer risk. Breast Cancer Res. 2009-11 Suppl 3:S3. Epub 2009 Dec 18.

Brandão AP, Nogueira AR, Oliveira JE, Guimarães JI, Suplicy H, Brandão AA. (Coord). I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. Arq Bras Cardiol 2005;84(Supl I): 1 -28.

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer [INCA], Controle do câncer de mama: documento de consenso. Rio de Janeiro: INCA 2004.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer [INCA], Estimativas 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; INCA. 2009 Brasil.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer [INCA]. Estimativas de incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Rio de Janeiro; INCA, 2002 Brasil.

Brito C, Portela MC, Vasconcellos MTL. Sobrevida de mulheres tratadas por câncer de mama no estado do Rio de Janeiro. Rev. Saúde Pública, 2009, 43(3): 481-9.

Brito C. Portela MC. Vasconcellos MTL. Assistência oncológica pelo SUS a mulheres com câncer de mama no Estado do Rio de Janeiro. Rev Saúde Pública 2005; 39(6): 874-881

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

Brüning PF, Bonfrer JMG, van Noord PAH, Hart AA, de Jong- Bakker M, Nooijen WJ. Insulin resistance and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1992; 52: 511-6.

Brunner LS. Suddarth DS. Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica. 10º Edição. Volume 2. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. 2004.

Chang R. Functional property of eatable mushrooms. Nutrión Reviews. Washington. Nov 1996; vol 54 Iss. 11. Part 2 p. 91 -95

Chen SC. Lu MK. Cheng JJ. Wang DL. Antiangiogenic activities of polysaccharides isolated from medicinal fung. FEMS Microbiology Letters. 2005; v. 249; p. 247-254

Chen Soh SR. Phung S. Hug. Ye JJ. Kwok SL; Shrode GE. Belury M. Adams LS. Williams D. Anti-Aromatase Activity of Phytochemicals in White Button Mushrooms (*Agaricus bisporus*). Cancer Res., v.66, p. 12026-12034, dez. 2006.

Chu KKW. Ho SSS. Chow AHL. *Coriolus versicolor*: a medicinal mushroom with promising immunotherapeutic values. J Clin Pharmacol J New Drugs 2002; 42: 976-84

Chu. E; DeVita, VTJ. Principles of cancer management: Chemotherapy.2001

Cibeira GH, Guaragna RM. Lipídio: Fator de risco e prevenção do câncer de mama. Rev. Nutr., Campinas, 19(1): 65-75, jan/fev,2006.

Conde DM, Pinto-Neto AM, Freitas Júnior R, Aldrighi JM. Qualidade de vida de mulheres com câncer de mama. Ver Bras. de Ginecol e Obstetr, 2006, 28(3): 195 - 204.

Conde DM, Pinto-Neto AM, Santos CC. Câncer de mama, menopausa, e qualidade de vida. Rev. Bras. Ginecol Obstetr, 2005, 27(8): 502-502

Correia JM. Biologia, Morfologia, Fisiologia e Reprodução de Cogumelos. Embrapa: Recursos Genéticos e Biotecnológicos; 2002 p. 5 - 40

Cuppari, L. Nutrição: Nutrição Clínica no Adulto. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar. UNIFESP/ Escola Paulista de Medicina. Editora Manole.2002. São Paulo.

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 (3-D-glucan from fruit bodies of *Agaricus blazei* Murr. Carbohydrate research 2002; 337:1417-21.

Fang N, Li Q, Yu S, Zhang J, He L, Ronis MJ, Badger TM. Inhibition of growth and induction of apoptosis in human cancer cell lines by an ethyl acetate fraction from shiitake mushrooms. J Altern Complement Med. 2006 Mar;12(2): 125-32.

Ferreira MG, Valente JG, Gonçalves-Silva RMV, Sichieri R. Acurácia da circunferência da cintura e da relação cintura/quadril como preditores de dislipidemias em estudo transversal de doadores de sangue de Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. *CadSaude Publica*. 2006;22(2):307-14.

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, 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 Nutrition⁷ VII National Congress of the Spanish Society of Community Nutrition and Public Health Nutrition; 2006 September; Barcelona, Spain; 2006. Abstract ESI7-4.

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): 363-371.

Fortes RC, Taveira VC e Novaes MRCG. The immunomodulator role of {3-D-glucans as co-adjutant for cancer therapy. Rev. Bras. Nutr.Clin.2006; 21 (2): 163-168.

Friedenreich CM. Review of antropometric factors and breast cancer risk. European Journal Cancer Prevention. Vol 10, issue 1, ppl 5:32. 2001.

Fristachi CL. Filho MAM. Soares CR. et al. Tratamento conservador dos carcinomas de mama localmente avançados T2 e T3, após terapia neoadjuvante, com quadrantectomia e braquiterapia de alta taxa de dose como reforço de dose, teleterapia complementar e quimioterapia adjuvante. *Rev Bras Cancerologia* 2005; 51(2): 125-133

Fuchs FD. Wannmacher L. *Farmacologia Clínica*. Guanabara Koogan, 2ª ed; 1998.

Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Pesquisa. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003: análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e de estado nutricional no Brasil, Rio de Janeiro: IBGE, 2004. Relatório Final.

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

Gennari J. Gennari M. FELIPPE JR. J. O *Agaricus sylvaticus* aumenta o número de células Natural Killer em pacientes com câncer. *Revista de Medicina Complementar*, v.7, p.42, 2001.

Gennari JL. Veronesi R. Gennari MS. Uso do cogumelo *Agaricus sylvaticus* como complemento terapêutico em paciente com câncer de mama e metástase pulmonar. *Revista Brasileira de Medicina*, São Paulo, v.59, n. 7, p. 237-238, jul. 2002.

Gimenez DL. Quimioterapia. In: Ikemori EHA, et al. *Nutrição em oncologia*. 1ª ed. São Paulo: Lemar. p. 179-188. 2003.

Gomes EF. Estudo da Prevalência de fatores de risco de câncer de mama, numa população de funcionárias da maternidade escola Assis Chateaubriand da Universidade Federal do Ceará. Tese [Dissertação - Mestrado em Ginecologia e Obstetrícia] Universidade Federal do Ceará, 2005.

Gonçalves ATC, Jobim PFC, Vanacor R, Nunes LN, Albuquerque IM, Bozzetti MC. Câncer de mama: mortalidade crescente na região sul e sudeste do Brasil entre 1980 e 2002. *Cad. Saúde Pública*. Rio de Janeiro, 23(8): 1785 - 1790. ago, 2007.

Goodman. Gilman. *As bases farmacológicas da terapêutica*. Guanabara Koogan. 9ª ed; 1996

Grube JB. Eng ET. Kao YC. Kwon A. Chen S. White button mushroom phytochemicals inhibit aromatase activity and breast cancer cell proliferation. *Journal of Nutrition*, v. 131, n. 3288-3293, dez. 2001.

Gu YH. Leonard J. In vitro effects on proliferation, apoptosis and colony inhibition in ER-dependent and ER-independent human breast cancer cells by selected mushroom species. *Oncol Rep*. 2006 Feb; 15(2):417-23.

Guerra MR. Mendonça GAS, Teixeira MTB. Cintra JRD, Carvalho LM, Magalhães LMPV. Sobrevida de cinco anos e fatores prognósticos em coorte de pacientes com câncer de mama assistidas em Juiz de Fora. Minas Gerais, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 25(11): 2455 - 2466, nov, 2009.

Guerra MR. Gallo CVM. Mendonça GAS. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos

epidemiológicos mais recentes. Rev Brasil Cancerc. 2005 Mai; 51 (3): 227-234.

Hall IJ, Newman B, Millikan RC, Moorman PG. Body size and breast cancer risk in Black women and White women. Amer Journal Epidemiol. Vol 151, n8. 2000.

Hegg R. Como diagnosticar e tratar: Câncer de mama. Rev Bras Medicina. 57(5) 2000.

Herbert JR, Ebbeling CB, Olendzki BC, et al. Change in women's diet and body mass following intensive intervention for early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 2002; 20(15): 3302-16

Hetland G, Johnson E, Lyberg T, Bemardshaw S, Tryggestad AM, Grinde B. Effects of the medicinal mushroom *Agaricus blazei* Murill on immunity, infection and cancer. Sacnd. J. Immunol. 68(4): 363-70, 2008 Oct.

Hong SA, Kim K, Nam SJ, Kong G, Kim MK. A case-control study on the dietary intake of mushrooms and breast cancer risk among Korean women. Int J Cancer; 122(4):919-23, 2008 Feb 15.

Huguet PR. Qualidade de vida e aspectos da sexualidade de mulheres tratadas de câncer de mama. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2006 Mar; 28(3): 206-206.

Ikekawa T, Uehara N, Maeda Y, Nakanishi M, Fukuoka F. Antitumor activity of aqueous extracts of edible mushrooms. Cancer Res. 1969; 29:734

Israilides C, Kletsas D, Arapoglou D, Philippousis A, Pratsinis H, Ebringerova A. *et al. In vitro* cytostatic and immunomodulatory properties of the medicinal mushroom *Lentinus edodes*. Phytomedicine; 15(6): 512-9, 2008 Jun.

Jedinak A, Sliva D. *Pleurotus ostreatus* inhibits proliferation of human breast cancer and colon cancer cells through p53-dependent as well as p53-independent pathway. Inter Jour. Oncol. 2008 Dec; 33(6): 1307-13.

Jiang J, Slivova V, Harvey K, Valachovicova T, Sliva D. *Gnoderma lucidum* suppresses growth of breast cancer cells through the inhibition of Akt/NF- κ B signaling. Nutr Cancer. 2004; 49(2): 209-16.

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

Kern KA, Norton JA. Cancer cachexia. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, Vol 12, Issue 3, 1998 p. 286-298

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

Kim MY, Seguin P, Ahn JK, Kim JJ, Chun SC, Kim EHA, *et al.* Phenolic compound concentration and antioxidant activities of edible and medicinal mushrooms from Korea. J. Agric. Food Chem. 56(6): 7265-70, Aug, 2008.

- Kim YA, Lee CW. Effects of obesity on breast cancer stage at diagnosis in Korean women. *European Journal of Cancer Prevention*. 18(3): 240 - 247, jun 2009.
- Kirjner A, Pineiro RL. Interferência da Obesidade no tratamento quimioterápico em mulheres com câncer e mama. *Rev. Bras. Cancerologia* 2007, 53(3): 345-354
- 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*. *J Lab clin Med*. 2002; 140(3): 176-87.
- Lima FEL, Latorre MRDO, Costa MJC, Fisberg RM. Diet and cancer in northeast Brazil: evaluation of eating habits and food group consumption in relation to breast cancer. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 24(4): 820-828, abr, 2008.
- Lindequist U. Timo HJ. Niedermeyer and Wolf DJ. The pharmacological potencial of mushrooms. *Evid Compl Altem Med*. 2005 2 (3): 285 - 299.
- Liu KJM. Cancer cachexia: implications for clinical practice. *Nutrition and cancer*. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, 2001
- Lorincz AM, Sukumar S. Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13:279-92
- Machado PAN, Sichieri R. Relação cintura-quadril e fatores de dieta em adultos. *Rev Saude Publica*. 2002;36(2): 198-204.
- Machetti A. Estadiamento do cancer de mama diagnosticado no sistema público de saúde de São Carlos. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2007; 40 (3): 394 - 402, jul/set.
- Mahan LK. Escott-Stump S. Krause - Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. São Paulo, Roca, 11ªEd. 2005.
- Maluf MFM. Mori LJ. Barros ACS. O impacto psicológico do câncer de mama. *Revista Brasileira Cancerologia*. 2005: 51(2): 149-154
- Mattila P. Salo-Vaananen P. Basic composition and amino acid contents of mushrooms. *J Agric Food Chem*. 2002; 186: 267 - 73.
- Mattila P. Suonpää K. Piironen V. Functional properties of edible mushrooms. *Nutrition*. 2000. Vol 16:nº 7/8; p. 694-6
- Melo CFE. Quimioterapia neoadjuvante para o tratamento do câncer de mama. Avaliação clínica, imunológica e psicológica comparada ao índice de resposta. Tese [Dissertação - Mestrado em Ciências da Saúde] Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. 1999
- Miles P. Chang ST. Mushrooms biology. Concise basics and current developments. Singapore World Scientific, 1997.

Mizuno M, Morimoto M et al. Polysaccharides from *Agaricus blazei* Stimulate Lymphocyte T- Cell Subsets in Mice. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, v. 62, p. 434-437, 1998.

Mizuno TK. *Agaricus blazei* Murrill medicinal and dietary effects. *Food Rev Int* 1995;11 -167—72.

Moraes AB, Zanini RR, Turchiello MS, Riboldi J, Medeiros LR. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria. Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2006, vol 22, n. 10, pp. 2219-2228.

Moura-Gallo, CV. Mutações no gene TP53 em tumores malignos de mama: associação com fatores de risco e características clínico-patológicas, inclusive risco de óbito, em pacientes residentes no Rio de Janeiro. *Rev. Bras, de Epidemiol.* São Paulo, v.7, n. 2. Pp. 167-175, 2004.

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.

Neumann AICP, Abreu ES, Torres EAFS. Alimentos saudáveis, alimentos funcionais, fármaco alimentos, nutracêuticos...Você já ouviu falar? *Rev Higiene Alimentar*. Abril 2000; Vol 14, nº 71 p. 19-23

Novaes MRCG, Fortes R, Melo A, Recova V. Alterations on the metabolism of lipids in post-surgery patients with colorectal câncer supplemented with fungus *Agaricus Sylvaticus*. *Clinical Nutrition*. 2005; 24(4): 672-672.

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

Novaes MRCG, Novaes LCG, Recova V, Melo A. Evaluation of acute toxicity of edible mushroom *Agaricus Sylvaticus*. *Clinical nutrition*. 2005; 24(4) 672-672.

Novaes MRCG, Beal FL. Suporte nutricional com arginina: perspectivas terapêuticas em portadores de câncer. *Rev SBRAFH*. 2003;1:14-9

Novaes MRCG, Fortes RC. Efeitos antitumorais de cogumelos comestíveis da família agaricaceae. *Nutrição Brasil - Jul/Agost 2005*; 4 (4).

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

Novaes MRCG, Lima LAM, Ribeiro JEG, Magalhães AV, Souza MV, Morhy L. Efeitos farmacológicos da suplementação dietética com arginina a 6% em tumores experimentais. *Rev Metab Nutr*. 2003; 7(2): 230-6.

Novaes MRCG, Novaes LCG. Fármaco-nutrientes em cogumelos comestíveis Agaricales e

outros basidiomicetos. Rev Bras Nutr clin 2005; 20(3): 181-187.

Novaes MRCG, Novaes LCG, Taveira VC. Natural Products from *Agaricales* Medicinal Mushrooms: Biology, Nutritional Properties, and Pharmacological Effects on Cancer. Revista Brasileira de Cancerologia 2007; 53(4): 411-420.

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(S 1): 125-129.

Oliveira VM, Aldrighi JM. Nova alternativa farmacológica na prevenção do câncer de mama após a menopausa. Rev. Assoc. Med. Bras. São Paulo. 2006 Jul./Ago; 52(4)

Oliveira VM, Aldrighi JM, Rinaldi JF. Quimioprevenção do câncer de mama. Rev Assoc Méd Bras 2006; 52(6): 453-9

Padilha MM, A vila AA, Sousa PJ, Cardoso LG, Perazzo FF, Carvalho JC. Anti-inflammatory activity of aqueous and alkaline extracts from mushrooms (*Agaricus blazei* Murill). J Med Food. 12 (2):359-64, 2009 Apr

Paiva CE, Ribeiro BS, Godinho AA, Meirelles RSP, Silva EVG, Marques GDA, Júnior OR. Fatores de risco para o câncer de mama em Juiz de Fora (MG): um estudo caso-controle. Rev. Bras. Cancerologia, 2002, 48(2): 231 - 237.

Pereira RA, Sichieri R, Marins VMR. Razão cintura/quadril como preditor de hipertensão arterial. *Cad Saúde Pública* 1999;15:333-4.

Perez E, Muss HB. Optimizing adjuvant chemotherapy in early-stage of breast cancer. *Oncology*. 19(4): 1759-67.2005

Percario S, Naufal AS, Gennari MS, Gennari JL. Antioxidant activity of edible blushing wood mushroom *Agaricus sylvaticus* schaeff. (*Agaricomycetidae*) In vitro. *International Journal of Medicinal Mushrooms*, 11 (2): 000-000. 2009

Percario S, Odorizzi VF, Souza DRS, Pinhel MAS, Gennari MS, Gennari JL, Godoy MF. Edible Mushroom *Agaricus sylvaticus* can prevent the onset of atheroma plaques in hypercholesterolemic rabbits. *Cellular and Molecular Biology*, 54, 1055 - 1061. 2008

Perry, M. C. (2001). *The Chemotherapy Sourcebook*, 3^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins.

Petrova RD, Mahajna J, Reznick AZ, Wasser SP, Denchev CM, Nevo E. Fungal substances as modulators of NF-kappaB activation pathway. *Mol Biol Rep*. 2007 Sep;34(3): 145-54,

Pinho VFS, Coutinho ESF. Risk factors for breast cancer: a systematic review of studies with female samples among the general population in Brazil. *Cad. Saúde Pública*. Rio de Janeiro, 21(2): 351-360. mar-abr,2005.

Pinho VFS, Coutinho ESF. Variáveis associadas ao câncer de mama em usuárias de unidades

de saúde. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 23(5): 1061-1069, mai, 2007.

Pinotti JA. Enfoque: câncer de mama. Rev Ginecol Obstet. 1991; 2: 151-2

Recine E. Radaelli P. Alimentação e Cultura. Disponível em: http://7dtr2001.saude.gov.br/bvs/publicacoes/alimentacao_cultura.pdf

Riboli E. Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. Am J Clin Nut 2003; 78 (3): 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.

Robles SC. Galanis E. Breast cancer in Latin America and Caribbean. Rev Panam Salud Publica. 2002 Mar; 11(3): 178-85

Rock CL. Demark-Wahnefried W. Do weight and diet affect breast cancer recurrence? Journal of Clinical Oncology. August, 2002.

Ronco AL, Mendoza B, Varas X, Jaumandreu S, DeStéfani E, Febles,er *al*. Somatotypes and risk of breast cancer: a case-control study in Uruguay. Rev. Bras. Epidemiol. 2008. 11(2): 215-27.

Salud A, Saigi E, Batiste-Alentom E, Losa F, Cirera L, Mendez M, Campos JM, Galan A, Escudero MP, Nogue M. Randomized phase IV trial of oral tegafur and low dose leucovorin versus intravenous 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer (ACC): final results [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol. 2004,23.257.

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.

Schneider IJC, Orsi E. Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina. Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 25(6). 1296. jun 2009.

See D, Mason S, Roshan R. Increased tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and natural killer cell (NK) function using an integrative approach in late stage cancers. Immunol Invest, v. 31, p. 137-153. mai. 2002.

Shang E, Weiss C, Post S, Kaehler G. The Influence of Early Supplementation of Parenteral Nutrition on Quality of Life and Body Composition in Patients With Advanced Cancer. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, Vol. 30, n. 3, 2006 p. 222-230.

Shin A, Kim J, Lim SY, Kim G, Sung MK, Lee ES. *et al*. Dietary mushroom intake and risk of breast cancer based on hormone receptor states. Nutr Cancer; 62(4): 476-83, 2010 May.

Silva D, Jedinak A, Kawasaki J, Harvey K, Shirova V. Phellinus linteus suppresses growth angiogenesis and invasive behavior of breast cancer cells through inhibition of AKT

signalling. *Br J Cancer*; 98(8): 1348 - 56, 2008 Apr.

Silva EP, Pelloso SM, Carvalho MDB, Toledo MJO. Exploração de fatores de risco para câncer de mama em mulheres de etnia Kaingang, Terra Indígena Faxinaí, Paraná, Brasil, 2008. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 25(7): 1493 - 1500, jul, 2009.

Silva P. *Farmacologia*. Guanabara Koogan, 6ª ed; 2002

Starlin N, Chan I, Norman AR, Tait D, Iveson T, Hill M, *et al.* A randomized comparison between six months of bolus fluorouracil (5-FU) Leucovorin (LV) and twelve weeks of protracted venous infusion (PVI) 5 FU as adjuvant treatment in colorectal cancer: an update with follow-up. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 23: 25, 2004.

Takaku T, Kimura Y, Okuda H. Isolation of an antitumor compound from *Agaricus blazei* Murill and its mechanism of action. *J. Nutr.* 131:1409-1413, 2001.

Takimoto H, Wakita D, Kawaguchi K, Kumazawa Y. Potentiation of cytotoxic activity in naive and tumor-bearing mice by oral administration of hot-water extracts from *Agaricus blazei* fruiting bodies. *Biol Pharm Bull*. 2004 Mar; v. 27, p. 404-406.

Talorete T.P; Isoda H; Maekawa T. *Agaricus blazei* (class basidiomycotina) aqueous extract enhances the expression of c-jun protein in MCF-7 cells. *Jour. Agric. Food Chem*. 2002 Aug 28; 50(18): 5162-6.

Tartari RF, Busnello FM, Nunes CHA. Perfil nutricional de pacientes em tratamento quimioterápico em um ambulatório especializado em quimioterapia. *Rev. Bras Cancerologia*. 2010, 56(1): 43-50.

Terry PD, Rohan TE. Cigarette smoking and the risk of breast cancer in women: a review of the literature. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, vol 11, 953 - 971, oct. 2002.

Tessaro S, Béria JU, Tomasi E, Barros JDA. Contraceptivos orais e câncer de mama? Estudo de casos e controles. *Rev. Saúde Pública* 2001, 35(1): 32-38.

Thyagarajan A, Zhu J, Sliva D. Combined effect of green tea and *Ganoderma lucidum* on invasive behavior of breast cancer cells. *Int J Oncol*. 2007 Apr; 30(4): 963-9.

Tiezzi DG. Epidemiologia do câncer de mama. *Rev. Bras. Ginecol Obstetr*, 2009, 3(5): 213-215.

Tovar-Guzmán V, Hernández-Girón C, Ponce-Lazcano E, Romieu I, Avila MH. Breast cancer in Mexican women: an epidemiological study with cervical cancer control. *Rev. Bras. Saúde Pública*. 2000, 34(2): 113-9

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

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

Velie EM, Schairer C, Flood A, He JP, Khattree R, Schatzkin A. Empiracally derived dietary patterns and risk of post menopausal breast câncer in a large prospective cohort study. *American Journal ClinNutr.* 2005, 82: 1308-19.

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

Vetvicka V, Vashishta A, Saraswat-Ohri S, Vetvickova J. Immunological effects of yeast and mushroom derived beta-glucans. *J Med Food*; 11(4): 615-22, 2008 Dec.

Vona-Davis L, Howard-McNatt M, Rose DP. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. *Obes Rev* 2007; 8: 395-408

Waitzberg DL. Nutrição e Câncer. *Nutrição em Pauta* 2002; 10 (56): 32-40

Wasser SP. Medicinal Mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Appl microbiol Biotechnol* 2002; 60: 258-74

Wasser SP. Weis AL. Medicinal Properties of Substances Occurring in Higher Basidiomycetes Mushrooms: Current Perspectives(Review). *Intern Jour of Med Mushr.* 1999. Vol 1,31-62

World Health Organization. Policies and managerial guidelines for national cancer control programs. *Revist Panam Salud Publica.* 2002 Nov; 12 (5): 366-70

Zhang M. Cui SW. Cheing PCK. Wang Q. Antitumor polysaccharides from mushrooms: a review on their isolation process, structural characteristics and antitumor activity. *Trends in Food science & Technology.* 2007; v.18; p. 4-19.

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): 321-7.

ANEXOS

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

ANEXO 01

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO

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 de mama, associados à medicação tradicional, sob a responsabilidade da pesquisadora Fabiana Peçanha Valadares 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 pessoais 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 Fabiana Peçanha Valadares - 8132- 9891 ou Prof*. 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 041 /2007.

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 de mama.

Participante ou responsável e o Registro Geral (RG)

Pesquisadora principal

Brasília, _____ de _____

FICHA DE AVALIAÇÃO NUTRICIONAL**ANEXO 02**Ficha de **Avaliação Clínico-Nutricional**

Nome: _____

(Endereço: _____

Telefone: _____ Registro Hospitalar: _____ Escolaridade: _____

Data de Nascimento: ____ / ____ / ____ Idade: _____

Profissão: _____ Nº de Gestações: _____ ; Idade da 1ª gestação: _____

Tempo de Amamentação: _____ ; Menopausa: _____ ; Idade: _____

Qual a renda familiar? R\$ _____ Raça: _____ Estado Civil: _____

Nome do Cônjuge: _____

Testadiamento: _____

1. História Clínica

- **Alterações de Peso** () Sim () Não Especificações: _____
- **Alterações na Ingestão Dietética:**
() aumento de apetite () perda de apetite () sem alterações
- * **Sintomas Gastrointestinais:**
() diarreia () constipação () Funcionamento Normal
- * **Alergia alimentar:** () Sim () Não Qual? _____
- **Atividade Física:** () Sim () Não Qual? _____ Duração: _____
- * **Bebida Alcoolica:** () Sim () Não Frequência? _____
- * **Tabagismo:** () Sim () Não () Não Mais; Quantos cigarros? _____
- * **Fatores de Risco Pessoal:**
() Dislipidemia () Diabetes () Hipertensão () Outro; Qual? _____
- * **Fatores de Risco Familiar:**
() Dislipidemia () Diabetes () Hipertensão () Câncer de mama () Obesidade () Doenças Cardiovasculares
() Outro: Qual? _____
- * **Segue Algum Tipo de Dieta Especial?** () Sim () Não Qual? _____
Pq? _____ ; Tempo de Uso: _____

- Está fazendo uso de algum tipo de medicação além da prescrita pelo médico? Sim Não;

Qual? _____ Pq? _____

- Usa **Algum Suplemento Alimentar?** Sim Não Qual? _____

- **Saúde Oral:**

- tem dificuldade de engolir tem dificuldade de mastigar não tem problemas orais

História Alimentar

- Intolerância Alimentar: _____

- Alimentos que não gosta:-----

- Alimentos que gosta: _____

- N° de refeições ao dia: _____

- Quantidade de Líquido Ingerida (L): _____

- Tipo de Gordura utilizada: óleo vegetal manteiga azeite banha margarina

- Frequência no uso de Frituras: _____ vezes/dia; _____ vezes/semana

- Usa açúcar: Sim Não Qual? _____

- Uso de adoçantes: Sim Não Qual? _____

3 . Dados Antropométricos e Bioquímicos

Pa r â m et ros/Da tas							
Altura (cm)							
Peso Atual (Kg)							
IMC (Kg/m ²)							
Peso Usual							
Peso Ideal							
Circunferência Cintura							
Circunferência Quadril							
Relação C Q							
Prega tricitoral							
Prega Biciptal							

Prega Sub- Escapular							
Prega Supra Iliaca							
% CG							
Circunf Musc Braço							
% PCT							
Pressão Arterial							
LEU							
LINF							
CTL							
NE							
MO							
EO							
BA							
HG							
HT							
HM							
VCM							
HCM							
CHCM							
OBSERVAÇÕES							
OBSERVAÇÕES							
OBSERVAÇÕES							
OBSERVAÇÕES							

4. RECORDATÓRIO

Refeições	Alimentos	Quantidades	Observações
Desjejum 1			
I Colação			
Almoço			
Lanche			
Jantar			
Ceia			

Observações: _____

Data: ____ / ____ / ____

5. MEDICAÇÃO ATUAL (COMENTÁRIOS)

6. DIAGNÓSTICO MÉDICO

7. DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL

8. SUPLEMENTAÇÃO COM COGUMELO COMESTÍVEL AGARICUS SYLVATICUSCor do Frasco: **PRETO** ()

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



Japan
Food
Research
Laboratories

Japan Food Research Laboratories

Authorized by the Japanese Government

HEAD OFFICE : 52-1 Motoyoyogi-cho, Shibuya-ku, Tokyo 151-0062
 OSAKA BRANCH : 3-1 Toyotsu-cho, Suita-shi, Osaka 564-0051
 NAGOYA BRANCH : 5-13 Oosu 4-chome, Naka-ku, Nagoya 460-0011
 KYUSHU BRANCH : 1-12 Shimogofuku-machi, Hakata-ku, Fukuoka 812-0034
 TAMA LABORATORY : 11-10 Nagayama 6-chome, Tama-shi, Tokyo 206-0025
 CHITOSE LABORATORY : 2-3 Bunkyo, Chitose-shi, Hokkaido 066-0052

ANALYSIS CERTIFICATE

No. 505110667 004 1/2
 December 13, 2005

Requested by: Congmelo do Sol Agaricus do Brasil Com. Lmp. e Exp. Ltda.
 Rua Galvão Bueno, 212-6^o Andar-Sala
 62-São Paulo SP
 Brasil

Sample: Agaricus sylvaticus shaeffer Brasil

Received: November 24, 2005

This is to certify that the following result(s) have been obtained according to our analysis on the above-mentioned sample(s) submitted by the client.

RESULTS

Moisture [Air oven method]:	4.4 g/100 g
Protein ^{*1} :	39.4 g/100 g
Fat [Method with acid hydrolysis]:	3.0 g/100 g
Ash:	7.6 g/100 g
Carbohydrates ^{*2} :	45.6 g/100 g
Energy ^{*3} :	184 kcal/100 g
Sodium:	4.2 mg/100 g
Iron:	21.2 mg/100 g
Calcium:	35.7 mg/100 g
Potassium:	3.15 g/100 g
Magnesium:	100 mg/100 g
Copper:	8.24 mg/100 g
Zinc:	6.61 mg/100 g
Manganese:	0.65 mg/100 g
Selenium:	36 µg/100 g
Iodine:	Not detected (LD ^{*4} 0.5 mg/100 g)
Vitamin A (retinol equivalents):	—
Carotene (β-carotene equivalents):	—
α-Carotene:	Not detected (LD 6 µg/100 g)
β-Carotene:	Not detected (LD 6 µg/100 g)
Thiamin (Vitamin B ₁) ^{*5} :	1.21 mg/100 g
Riboflavin (Vitamin B ₂):	3.41 mg/100 g
Vitamin B ₆ :	0.83 mg/100 g
Vitamin B ₁₂ :	0.17 µg/100 g
Total ascorbic acid (Vitamin C):	Not detected (LD 1 mg/100 g)
Calciferol (Vitamin D):	5.8 µg/100 g
Calciferol (Vitamin D)[International unit]:	232 IU/100 g

Folic acid:	0.36 mg/100 g
Pantothenic acid:	39.4 mg/100 g
Inositol:	201 mg/100 g
Niacin:	39.9 mg/100 g
Amino acids	
Arginine:	1.71 g/100 g
Lysine:	1.55 g/100 g
Histidine:	0.62 g/100 g
Phenylalanine:	1.11 g/100 g
Tyrosine:	0.83 g/100 g
Leucine:	1.72 g/100 g
Isoleucine:	1.01 g/100 g
Methionine*6:	0.39 g/100 g
Valine:	1.28 g/100 g
Alanine:	1.75 g/100 g
Glycine:	1.25 g/100 g
Proline:	1.26 g/100 g
Glutamic acid:	5.73 g/100 g
Serine:	1.20 g/100 g
Threonine:	1.21 g/100 g
Aspartic acid:	2.35 g/100 g
Tryptophan:	0.43 g/100 g
Cystine*6:	0.36 g/100 g
Cobalt:	0.13 ppm
Molybdenum:	Not detected (LD 0.1 mg/100 g)
Boron:	Not detected (LD 1 ppm)

- : Not calculable because the content was below the detectable level.

*1 Nitrogen-to-protein conversion factor: 6.25

*2 Formula: $100 - (\text{Moisture} + \text{Protein} + \text{Fat} + \text{Ash})$

*3 Energy conversion factors in accordance with Notification No. 176 (2003) Standards for Nutrition Labeling; Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan: [Protein; 4, Fat; 9, Carbohydrates; 4]; the calculated value was multiplied by 0.5.

*4 LD: Minimum limit of determination

*5 As thiamin hydrochloride.

*6 For the measurements, hydrochloric acid hydrolysis was performed after performic acid oxidation.




Noriko Imaizumi
Principal Investigator
Japan Food Research Laboratories