

RENATA COSTA FORTES

**EFEITOS METABÓLICOS DA SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM
AGARICUS SYLVATICUS EM PACIENTES COM CÂNCER
COLORRETAL EM FASE PÓS-OPERATÓRIA**

BRASÍLIA - DF

2011

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

EFEITOS METABÓLICOS DA SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM
***AGARICUS SYLVATICUS* EM PACIENTES COM CÂNCER**
COLORRETAL EM FASE PÓS-OPERATÓRIA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Nutrição Humana, Departamento de Nutrição,
Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de
Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de
Doutora em Nutrição Humana.

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

BRASÍLIA - DF

2011

FICHA CATALOGRÁFICA:

Fortes, Renata Costa.

Efeitos metabólicos da suplementação dietética com *Agaricus sylvaticus* em pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória/
Renata Costa Fortes. – Brasília, Distrito Federal, 2011.

149 f.: il.

Tese (Doutorado) - Universidade de Brasília. Faculdade de Ciências da Saúde. Departamento de Nutrição. Programa de Pós-Graduação em Nutrição Humana, 2011.

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

1. *Agaricus sylvaticus* 2. *Agaricaceae* 3. Alterações metabólicas
4. Pressão arterial 5. Câncer colorretal. 1. Título.

RENATA COSTA FORTES

EFEITOS METABÓLICOS DA SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM *AGARICUS SYLVATICUS* EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL EM FASE PÓS-OPERATÓRIA

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Nutrição Humana pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição Humana do Departamento de Nutrição da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.
Linha de pesquisa: Nutrição e Doenças Crônicas Não-Transmissíveis

Aprovada em: 28 de Junho de 2011.

BANCA EXAMINADORA

Prof^{ta}. Dr^a. Maria Rita Carvalho Garbi Novaes

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

Prof. Dr. Ranieri Rodrigues de Oliveira

Departamento de Enfermagem, Centro Universitário de Brasília - UniCEUB

Prof. Dr. Demóstenes Moreira

Curso de Fisioterapia, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Paulista - UNIP

Prof^{ta}. Dr^a. Wilma Maria Coelho Araújo

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

Prof^{ta}. Dr^a. Karin Eleonora Sávio de Oliveira

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

Prof^{ta}. Dr^a. Eliana Mendonça Vilar Trindade

Escola Superior de Ciências da Saúde, Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde, SES/DF

*A uma das pessoas mais encantadoras que
conheci; que lutou contra o câncer com
garra, determinação e amor.*

*À Rachel Alice Ehrenberg Dossi (in
memorian) pela lição de vida, amor ao
próximo e inspiração de todo este trabalho.*

Dedico

A Deus pela incomparável força e perseverança proporcionadas;

À minha filha Camila Fortes Dossi e mãe Nair de Paula Costa Fortes pelo amor e apoio incondicional;

À minha orientadora, Prof^ª. Dr^ª. Maria Rita Carvalho Garbi Novaes, pelas críticas fundamentais para o aprimoramento deste estudo;

À minha irmã Juliane Fortes, sobrinho Juliano Fortes e, amigas Cristilene Kimura, Lidiane Muniz e Rosa de Deus pelo apoio recebido.

Aos amigos Andresa L. Melo, Viviane L. Recôva e Luciano O. Fernandes que contribuíram para a realização deste trabalho, vocês jamais serão esquecidos;

Aos membros da banca de Defesa: Prof. Dr. Ranieri de Oliveira, Prof. Dr. Demóstenes Moreira, Prof^ª. Dr^ª. Wilma Araújo, Prof^ª. Dr^ª. Karin Sávio e Prof^ª. Dr^ª. Eliana Trindade por aceitarem o meu convite;

À Direção e aos servidores do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), particularmente do Ambulatório de Proctologia pelo acolhimento imprescindível;

Aos voluntários da pesquisa pelos momentos inesquecíveis, vocês todos são vitoriosos;

À Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal pela liberação de carga horária necessária para a realização deste estudo;

Aos preceptores e a toda equipe de Nutrição do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN);

A todos aqueles que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho.

OBRIGADA!!!

“O que você deixa para trás não é o que é gravado em monumentos de pedra, mas o que é tecido nas vidas de outros.”
(Péricles)

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	vii
LISTA DE FIGURAS.....	viii
RESUMO.....	ix
ABSTRACT.....	x
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	4
2.1 ARTIGO DE REVISÃO: TERAPIA NUTRICIONAL COM FUNGOS MEDICINAIS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS: UMA PERSPECTIVA NO TRATAMENTO ADJUVANTE DO CÂNCER.....	6
Resumo.....	7
Abstract.....	8
Resumen.....	9
2.1.1 Introdução.....	10
2.1.2 Métodos.....	11
2.1.3 Resultados e Discussão.....	11
2.1.4 Conclusão.....	21
Referências.....	23
3.1 ARTIGO ORIGINAL: EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM FUNGOS <i>AGARICUS SYLVATICUS</i> NO METABOLISMO E NA PRESSÃO ARTERIAL DE PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL EM FASE PÓS-OPERATÓRIA.....	29
Resumo.....	32
Abstract.....	33
Resumen.....	34
3.1.1 Introdução.....	35
3.1.2 Materiais e Métodos.....	36
3.1.2.1 Desenho do Estudo.....	36
3.1.2.2 Casuística.....	36
3.1.2.3 Extrato de <i>Agaricus sylvaticus</i>	36
3.1.2.4 Evolução Clínica.....	37
3.1.2.5 Avaliação Laboratorial.....	38
3.1.2.6 Avaliação da Pressão Arterial.....	39
3.1.2.7 Análise Estatística.....	39
3.1.3 Resultados.....	40
3.1.4 Discussão.....	46
3.1.5 Conclusão.....	53
Referências.....	55
4.1 ARTIGO ORIGINAL: QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL EM FASE PÓS-OPERATÓRIA APÓS SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM FUNGOS <i>AGARICUS SYLVATICUS</i>.....	59
Resumo.....	62
Abstract.....	63
Resumen.....	64

4.1.1	Introdução.....	65
4.1.2	Materiais e Métodos.....	66
4.1.2.1	Desenho do Estudo.....	66
4.1.2.2	Amostra.....	66
4.1.2.3	Extrato de <i>Agaricus sylvaticus</i>	66
4.1.2.4	Evolução Clínica.....	67
4.1.2.5	Avaliação dos Indicadores da Qualidade de Vida.....	68
4.1.2.6	Análise Estatística.....	69
4.1.3	Resultados.....	69
4.1.4	Discussão.....	77
4.1.5	Conclusão.....	84
	Referências.....	85
5.1	ARTIGO ORIGINAL: ALTERAÇÕES LIPÍDICAS EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL EM FASE PÓS-OPERATÓRIA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E DUPLO-CEGO COM FUNGOS <i>AGARICUS SYLVATICUS</i>	88
	Resumo.....	91
	Abstract.....	92
5.1.1	Introdução.....	93
5.1.2	Materiais e Métodos.....	94
5.1.2.1	Desenho do Estudo.....	94
5.1.2.2	Casuística.....	94
5.1.2.3	Extrato do Fungo <i>Agaricus sylvaticus</i>	94
5.1.2.4	Evolução Clínica.....	95
5.1.2.5	Avaliação Laboratorial.....	96
5.1.2.6	Análise Estatística.....	96
5.1.3	Resultados.....	97
5.1.4	Discussão.....	100
5.1.5	Conclusão.....	103
	Referências.....	104
6	CONCLUSÕES	107
	APÊNDICES	109
	Artigos que Compuseram a Presente Tese e Que Foram Publicados nos Periódicos Nacionais e Internacionais.....	149

LISTA DE TABELAS

TERAPIA NUTRICIONAL COM FUNGOS MEDICINAIS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS: UMA PERSPECTIVA NO TRATAMENTO ADJUVANTE DO CÂNCER

Tabela I	Efeitos das principais substâncias envolvidas na gênese da caquexia do câncer.....	13
Tabela II	Algumas ações dos principais princípios bioativos contidos nos fungos medicinais.....	17
Tabela III	Ensaio clínico randomizado e controlado em pacientes oncológicos após terapia nutricional suplementada com fungos medicinais.....	22

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM FUNGOS *AGARICUS SYLVATICUS* NO METABOLISMO E NA PRESSÃO ARTERIAL DE PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL EM FASE PÓS-OPERATÓRIA

Tabela I	Características da população estudada, $n = 56$	42
Tabela II	Resultados dos exames bioquímicos e enzimáticos dos grupos placebo e <i>Agaricus sylvaticus</i> ($n = 56$).....	54

QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL EM FASE PÓS-OPERATÓRIA APÓS SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM FUNGOS *AGARICUS SYLVATICUS*

Tabela I	Características da população estudada, $n = 56$	70
Tabela II	Principais alterações apresentadas pelos grupos estudados ($n = 56$)	72

LISTA DE FIGURAS

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM FUNGOS *AGARICUS SYLVATICUS* NO METABOLISMO E NA PRESSÃO ARTERIAL DE PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL EM FASE PÓS-OPERATÓRIA

Figura 1	Diagrama do ensaio clínico randomizado.....	41
Figura 2	Evolução de glicemia de jejum, colesterol total e triglicérides do grupo placebo durante todo o período de acompanhamento ($n = 28$).....	43
Figura 3	Evolução de glicemia de jejum, colesterol total e triglicérides do grupo <i>Agaricus sylvaticus</i> durante todo o período de acompanhamento ($n = 28$). 44	

QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL EM FASE PÓS-OPERATÓRIA APÓS SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM FUNGOS *AGARICUS SYLVATICUS*

Figura 1	Dores relatadas pelos pacientes nos grupos estudados ($n = 56$).....	73
Figura 2	Evolução da distensão abdominal nos grupos estudados ($n = 56$).....	76
Figura 2	Evolução dos sintomas gastrintestinais nos grupos estudados ($n = 56$).....	76

ALTERAÇÕES LIPÍDICAS EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL EM FASE PÓS-OPERATÓRIA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E DUPLO-CEGO COM FUNGOS *AGARICUS SYLVATICUS*

Figura 1	Níveis séricos de colesterol total de pacientes com câncer colorretal após seis meses de seguimento em ensaio clínico randomizado ($n = 56$).....	98
Figura 2	Níveis séricos de HDL-c, LDL-c, VLDL-c e TG do grupo placebo durante todo o período de acompanhamento ($n = 28$).....	98
Figura 3	Níveis séricos de HDL-c, LDL-c, VLDL-c e TG do grupo <i>Agaricus sylvaticus</i> durante todo o período de acompanhamento ($n = 28$).....	99

RESUMO

Fortes RC. **Efeitos metabólicos da suplementação dietética com *Agaricus sylvaticus* em pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória.** 2011. 149 folhas. Tese [Doutorado] – Departamento de Nutrição, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. Orientadora: Prof^ª D^{ra} Maria Rita Carvalho Garbi Novaes.

O câncer colorretal é um dos mais comuns tipos de neoplasias malignas. Pacientes com câncer apresentam diversas anormalidades metabólicas e nos parâmetros bioquímicos e enzimáticos, com repercussões significativas sobre a qualidade de vida. Os fungos *Agaricus sylvaticus* têm sido utilizados como suplementos dietéticos devido às suas propriedades nutricionais, farmacológicas e organolépticas. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos metabólicos da suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* em pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado realizado em um hospital público do Distrito Federal - Brasil. A amostra foi constituída de 56 pacientes com câncer colorretal, de ambos os sexos, separados em dois grupos: suplementado com *Agaricus sylvaticus* (30mg/kg/dia) e placebo (amido). Foram realizadas três avaliações séricas de glicose; colesterol total; lipoproteína de alta densidade; lipoproteína de baixa densidade; lipoproteína de muito baixa densidade; triglicérides; ácido úrico; uréia; creatinina; fosfatase alcalina; bilirrubinas total, direta e indireta; aspartato-aminotransferase e alanina-aminotransferase; imunoglobulinas A, G e M; proteínas totais e frações, além de aferidos os níveis pressóricos ao longo do tratamento e avaliados alguns indicadores de qualidade de vida. Os resultados foram avaliados de forma analítica e descritiva por meio dos programas Microsoft Excel 2003, Epi Info 2004 e SPSS 14.0, utilizando os testes *T-student* e F, com significância para $p \leq 0,05$. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Observou-se, no grupo *Agaricus sylvaticus*, redução significativa de glicemia de jejum, colesterol total, lipoproteína de baixa densidade, creatinina, aspartato-aminotransferase, alanina-aminotransferase, imunoglobulina A, imunoglobulina M, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica. Em relação aos indicadores de qualidade de vida, averiguou-se aumento da prática de atividade física, melhora da disposição e do humor, redução de queixas de dores, alterações do sono e anormalidades gastrintestinais, além de o aumento do apetite. Essas alterações não foram observadas no grupo placebo. Os resultados apontam que a suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* é capaz de promover efeitos benéficos no metabolismo energético, na pressão arterial, nos parâmetros bioquímicos e enzimáticos e na qualidade de vida de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória, constituindo-se uma promissora terapia coadjuvante do câncer.

Palavras-chave: *Agaricus sylvaticus*, *Agaricaceae*, fungos medicinais, alterações metabólicas, parâmetros bioquímicos, pressão arterial, qualidade de vida, câncer colorretal.

ABSTRACT

Fortes RC. **Metabolic effects of dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* in patients with colorectal cancer in the post-surgery phase.** 2011. 149 leaves. PhD Dissertation - Nutrition Department, Health & Science School, Brasilia University. Advisor: Prof. Dr. Maria Rita Carvalho Garbi Novaes.

Colorectal cancer is one of the most prevalent malignancies. Cancer patients present various metabolic abnormalities as well as in biochemical parameters and enzyme activities, with significant metabolic backlash on the quality of life. The fungus *Agaricus sylvaticus* has been used as a dietary supplement owing to its nutritional and pharmacological properties. The aim of this study was to evaluate the metabolic effects of a dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* in patients with colorectal cancer in post-surgery phase. This is a randomized, double-blind, placebo-controlled study in a public hospital in the Federal District, Brazil. Samples consisted of 56 colorectal cancer patients of both sexes divided into two groups: group supplemented with *Agaricus sylvaticus* (30mg/kg/day) and group placebo (starch). Three evaluations were performed in serum glucose, total cholesterol, high density lipoprotein, low density lipoprotein, very low density lipoprotein, triglycerides, uric acid, urea, creatinine, alkaline phosphatase, total bilirubin, direct and indirect; aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase, immunoglobulin A, G and M, total protein and fractions, further to blood pressure levels measured during treatment. Some quality of life indicators were also evaluated. The results were validated analytically and descriptively through Microsoft Excel 2003, Epi Info 2004 and SPSS 14.0, using tests T-student and F, with significance of ≤ 0.05 . The study was approved by the Human Research Ethics Committee of the State Secretariat of Health of the Federal District. In the *Agaricus sylvaticus* group, observation noted significant reduction of fasting glucose, total cholesterol, low density lipoprotein, creatinine, aspartate-aminotransferase, alanine aminotransferase, immunoglobulin A, immunoglobulin M, systolic and diastolic blood pressure. In relation to indicators of quality of life results observed increased physical activity, improved disposition and mood; less complaints of pain, sleep disorders and gastrointestinal abnormalities, along with increased appetite. These changes were not observed in the placebo group. Results suggest that a dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* fungus is able to promote beneficial effects on energy metabolism, blood pressure, biochemical parameters and enzyme activities resulting in better quality of life of colorectal cancer patients in post-surgery phase, thus comprising a promising adjuvant therapy for cancer bearers.

Keywords: *Agaricus sylvaticus*, *Agaricaceae*, medicinal fungi, metabolic alterations, biochemical parameters, blood pressure, quality of life, colorectal cancer.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal é um dos mais comuns tipos de neoplasias¹, sendo que cerca de 600.000 casos são diagnosticados ao ano no mundo inteiro². Os fatores que contribuem para o seu desenvolvimento ainda não estão totalmente elucidados, sugerindo-se a participação de sedentarismo, tabagismo, etilismo, obesidade, idade, dietas inadequadas e hereditariedade³.

Anormalidades metabólicas são comuns em pacientes com câncer, o que culmina com alterações nos parâmetros bioquímicos e enzimáticos, com conseqüente aumento do risco de morbimortalidade⁴. Os principais objetivos para os pacientes com câncer colorretal, na impossibilidade de cura, são: controle local da doença, maior sobrevida, preservação esfinteriana e melhor qualidade de vida⁵.

Estratégias terapêuticas adjuvantes às tradicionais com intuito de melhorar a qualidade de vida em pacientes com câncer vêm sendo testadas nos últimos anos por meio da utilização de fungos comestíveis, particularmente, da família *Agaricaceae*⁶ devido à presença de substâncias bioativas como glucanas, proteoglicanas, ergosterol, glutamina e arginina⁷.

Neste contexto, o objetivo geral desta tese é avaliar os efeitos metabólicos da suplementação dietética com *Agaricus sylvaticus* em pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória. Os objetivos específicos são: avaliar as alterações no metabolismo da glicose, no metabolismo lipídico, na pressão arterial, nos parâmetros bioquímicos e enzimáticos e na qualidade de vida de pacientes no pós-operatório de câncer colorretal após suplementação dietética de *Agaricus sylvaticus*.

Esta tese está estruturada na forma de artigos científicos redigidos de acordo com as normas da revista a qual foram submetidos e aprovados e, apresentada conforme a seguir:

Artigo 1. Artigo de Revisão, intitulado: **“Terapia nutricional com fungos medicinais em pacientes oncológicos: uma perspectiva no tratamento adjuvante do câncer”** publicado na revista **Nutrição Brasil 2010; 9(5): 309-18**, em processo de indexação na base de dados Centro Latino Americano e do Caribe de informações em Ciências da Saúde - LILACS e classificada pelo Programa Qualis da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) em Qualis B5 Nacional – Medicina II – 2010.

Artigo 2. Artigo Original, intitulado: **“Efeitos da suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* no metabolismo e na pressão arterial de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória”** publicado na revista **Nutrición Hospitalaria 2011; 26(1): 176-86**. Periódico indexado nas bases de dados Medline, Index Medicus, Embase, Excerpta Médica, Cancerlit, Toxline, Aidsline, Health Planning and Administration, Índice Médico Español (IME), Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), SENIOR) e classificado pelo Programa Qualis da CAPES em Qualis B2 Internacional – Medicina II – 2010. Fator de impacto (FI) = 1.065.

Artigo 3. Artigo Original, intitulado: **“Qualidade de vida de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória após suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus*”** publicado na revista **Nutrición Hospitalaria 2010; 25(4): 586-96**. Periódico indexado nas bases de dados Medline, Index Medicus, Embase, Excerpta Médica, Cancerlit, Toxline, Aidsline, Health Planning and Administration, Índice Médico Español (IME), Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), SENIOR) e classificado pelo Programa Qualis da CAPES em Qualis B2 Internacional – Medicina II – 2010. FI = 1.065.

Artigo 4. Artigo Original, intitulado: **“Alterações lipídicas em pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória: ensaio clínico randomizado e duplo-cego com fungos *Agaricus sylvaticus*”** publicado na **Revista Brasileira de Coloproctologia 2008; 28(3): 281-288**. Periódico indexado nas bases de dados Centro Latino Americano e do Caribe de informações em Ciências da Saúde – LILACS e classificado pelo Programa Qualis da CAPES em Qualis B4 Nacional – Medicina II – 2010. FI = 0.1667.

Após a descrição dos artigos, seguem-se as conclusões baseadas em todas as publicações que compuseram a presente tese.

1. Martellucci J, Civitelli S, Dhama A, Tanzini G. Familial colorectal cancer: a concept revisited. *Colorectal Dis* 2009; 11(2):133-7.
2. Mehrkhani F, Nasiri S, Donboli H, Meysamie A, Hedayat A. Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients after surgery. *Colorectal Dis* 2009; 11(2):157-61.
3. Fortes RC, Recôva VL, Melo AL, Novaes MRCG. Hábitos dietéticos de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória. *Rev Bras Cancerol* 2007; 53(3):277-89.
4. Taveira VC, Novaes MRCG, Reis MA, da Silva MF. Hematologic and metabolic effects of dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* fungi on rats bearing solid walker 256 tumor. *Exp Biol Med* 2008; 233:1341-47.
5. Santos Jr JCM. Câncer ano-reto-cólico: aspectos atuais III – câncer de reto – terapêutica neoadjuvante. *Rev bras Coloproct* 2008; 28(1):108-18.
6. Sullivan R, Smith JE, Rowan NJ. Medicinal mushrooms and cancer therapy. *Spring* 2006; 49(2):159-70.
7. Hetland G, Johnson E, Lyberg T, Bernardshaws S, Tryggestad AMA, Grinde EtB. Effects of the medicinal mushroom *Agaricus blazei* Muril on immunity, infection and cancer. *Scandinavian Journal of Immunology* 2008; 68:363-70.

ARTIGO 1 - REVISÃO DA LITERATURA

**TERAPIA NUTRICIONAL COM FUNGOS MEDICINAIS EM
PACIENTES ONCOLÓGICOS: UMA PERSPECTIVA NO
TRATAMENTO ADJUVANTE DO CÂNCER**

**NUTRITIONAL THERAPY WITH MEDICINAL FUNGUS IN
ONCOLOGICAL PATIENTS: A PERSPECTIVE IN ADJUVANT
TREATMENT OF CANCER**

**LA TERAPIA NUTRICIONAL CON HONGOS MEDICINALES EN
PACIENTES ONCOLÓGICOS: UNA PERSPECTIVA EN EL
TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CÁNCER**

Fortes RC, Novaes MRCG

Nutrição Brasil 2010; 9(5): 310-19.

Terapia nutricional com fungos medicinais em pacientes oncológicos: uma perspectiva no tratamento adjuvante do câncer

Nutritional therapy with medicinal fungus in oncological patients: a perspective in adjuvant treatment of cancer

La terapia nutricional con hongos medicinales en pacientes oncológicos: una perspectiva en el tratamiento adyuvante del cáncer

Fortes RC¹, Novaes MRCG²

¹Renata Costa Fortes, MSc

Coordenadora do Programa de Residência em Nutrição Clínica do Hospital Regional da Asa Norte da Secretaria de Estado de Saúde Distrito Federal (DF). Coordenadora do Curso de Nutrição da Universidade Paulista, Campus Brasília - DF.

Correspondência: Prof^{ta} MSc Renata Costa Fortes. Endereço: QI 14. CJ J. CS 26. Guará 1 - DF. CEP: 71.015-100. E-mail: renatacfortes@yahoo.com.br. Telefone: (0xx61) 8101-8555.

²Maria Rita Carvalho Garbi Novaes, PhD

Professora Orientadora da Pós-Graduação em Nutrição Humana e Ciências da Saúde da Universidade de Brasília - DF. Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Secretaria de Saúde do DF.

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos da terapia nutricional suplementada com fungos medicinais em pacientes oncológicos. Trata-se de uma revisão de literatura por meio de artigos indexados nas bases de dados Medline, Lilacs, NCBI, Capes, SciELO, Google *scholar* e Cochrane, nos idiomas português, inglês e espanhol, no período entre 1994 e 2009. Ensaio clínicos randomizados e controlados, estudos experimentais, epidemiológicos, entre outros foram selecionados, seguidos de tratamento estatístico com significância de $p < 0.05$. Observou-se, na literatura, benefícios na função gastrintestinal, nos sistemas imunológico e hematopoético, nos metabolismos lipídico, glicídico e protéico, na remissão tumoral, no tempo de sobrevivência e na taxa de sobrevida geral e, conseqüentemente, na qualidade de vida de pacientes oncológicos após suplementação nutricional com fungos medicinais. Os resultados evidenciam que a terapia nutricional suplementada com fungos medicinais é capaz de promover efeitos benéficos sobre a qualidade de vida e o prognóstico de pacientes oncológicos, constituindo-se em uma promissora terapia adjuvante do câncer.

Palavras-chave: fungos medicinais, alterações metabólicas, alterações imunológicas, câncer.

ABSTRACT

The objective of this study was to investigate the effects of the nutritional therapy supplemented with medicinal fungus in oncological patients. The methodology consisted of review of literature, using indexed articles in the Medline, Lilacs, NCBI, Capes, SciELO, Google *scholar* and Cochrane databases, published in portuguese, english and spanish idioms, in the period between 1994 and 2009. Randomized and controlled clinical assays, experimental and epidemiological studies, among others were selected, followed by treatment with statistical significance of $p < 0.05$. Observed, in literature, benefits in the gastrintestinal function, immunological and hematopoietic systems, lipid, glycidic and protein metabolisms, tumoral remission, time of survival and rate of general survival and, consequently, in the quality of life of oncological patients after nutritional supplementation with medicinal fungus. The results shown that nutritional therapy supplemented with medicinal fungus is capable to promote beneficial effects on the quality of life and prognostic of the oncological patients, consisting in a promising co-adjuvant therapy in the cancer.

Key words: medicinal fungus, metabolic alterations, immunological alterations, cancer.

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue investigar los efectos de la suplementación dietética con los hongos medicinales en pacientes con cáncer. Esta es una revisión de la literatura, utilizando los artículos indexados en Medline, Lilacs, NCBI, Capes, SciELO y Cochrane, en portugués, inglés y español, en el período entre 1994 y 2008. Se seleccionaron ensayos controlados aleatorios, estudios experimentales y epidemiológicos, entre otros, seguido del tratamiento con significación estadística de $p < 0.05$. Según la literatura revisada, ha sido encontrados beneficios en la función gastrointestinal, en los sistemas inmunológico y hematopoyético, en el metabolismo lipídico, glicídico y protéico, en la remisión del tumor, en el tiempo de supervivencia, y consecuentemente en la calidad de vida de enfermos oncológicos después de la suplementación con hongos medicinales. Los resultados muestran que la suplementación dietética con hongos medicinales es posible en la promoción de efectos benéficos en la calidad de vida y pronóstico de los enfermos con neoplasias malignas, constituyéndose como una terapia coadyuvante en el cáncer.

Palabras clave: alteraciones metabólicas, cáncer, hongos medicinales.

2.1 TERAPIA NUTRICIONAL COM FUNGOS MEDICINAIS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS: UMA PERSPECTIVA NO TRATAMENTO ADJUVANTE DO CÂNCER

2.1.1 INTRODUÇÃO

O câncer é a segunda causa de óbitos no Brasil¹, subsequente às doenças cardiovasculares, quando não se consideram as mortes decorrentes de causas externas², sendo que o seu desenvolvimento resulta da interação entre fatores endógenos e ambientais^{1,3}.

Os principais fatores relacionados à oncogênese incluem: hereditariedade, inatividade física, exposição a determinados tipos de vírus, bactérias e parasitas, contato frequente com substâncias carcinogênicas²⁻⁵, tabagismo, etilismo^{5,6}, sobrepeso/ obesidade^{5,7}, idade⁸ e dietas inadequadas^{1,3}.

Observa-se que 25% a 50% dos pacientes com câncer apresentam desnutrição no momento do diagnóstico e que, no momento do óbito, 100% estejam desnutridos⁹, o que repercute em diversas manifestações clínicas como anorexia, perda ponderal, depleção de tecido adiposo e muscular, anemia, hipoalbuminemia, hiperlipidemia, intolerância à glicose, dentre outras^{1,2,4,5,9-11}.

A própria terapia convencional do câncer (quimioterapia, radioterapia e cirurgia) exhibe graus variados de desnutrição devido às complicações e/ou efeitos colaterais como náuseas, vômitos, diarreia e anorexia, o que torna o paciente cada vez mais susceptível a infecções, agravando de forma significativa o seu estado nutricional^{5,9}.

Estudos científicos têm mostrado que determinados fungos medicinais possuem substâncias bioativas, em sua composição, capazes de modular o processo de oncogênese nos estágios de iniciação, promoção e progressão da doença, exercendo efeitos benéficos no tratamento das neoplasias malignas⁹.

O objetivo deste estudo foi investigar, na literatura, os efeitos da terapia nutricional suplementada com fungos medicinais em pacientes oncológicos.

2.1.2 MÉTODOS

O presente estudo consiste em uma revisão, sobre o tema, de artigos científicos publicados em revistas indexadas nas bases de dados Medline, Lilacs, NCBI, Capes, SciELO, Google *scholar* e Cochrane, utilizando-se os descritores: fungos medicinais, fungos *Agaricaceae*, cogumelos comestíveis, alterações metabólicas, alterações imunológicas, anorexia-caquexia e câncer, nos idiomas português, inglês e espanhol.

Foram selecionados artigos que atendiam aos seguintes critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 15 anos (1994-2009); que continham pelo menos um dos descritores selecionados; que relatavam a abordagem terapêutica dos fungos medicinais no câncer; ensaios clínicos randomizados e controlados, estudos experimentais, epidemiológicos, entre outros, seguidos de tratamento estatístico com significância de $p < 0.05$, além de livros sobre o tema em questão. Os critérios de exclusão utilizados foram: manuais, monografias, dissertações e teses; artigos em outros idiomas que não português, inglês e espanhol; estudos que não tratavam especificamente do tema; artigos anteriores ao ano de 1994.

2.1.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A palavra caquexia, derivada dos termos grego “*Kakos*” (mal) e “*hexis*” (condição), representa “uma condição debilitada de saúde”¹²⁻¹⁵. As principais manifestações e/ou alterações presentes em pacientes com câncer incluem: anorexia, fraqueza, saciedade precoce, alterações na sensibilidade do paladar, perda involuntária de peso, atrofia muscular esquelética e de órgãos viscerais, miopatia, depleção progressiva de massa magra e de tecido adiposo, anemia, hipoalbuminemia, lactacidemia, hiperlipidemia e intolerância à glicose^{1,4,10,11,14-17}.

A anorexia é capaz de acometer 40% dos pacientes oncológicos no momento do diagnóstico, e em mais de dois terços dos pacientes no estágio avançado da doença¹⁵. Os principais fatores responsáveis pelo aparecimento da anorexia incluem disfagia, odinofagia,

disgeusia, xerostomia, mucosite, náuseas, ansiedade, depressão, constipação e/ou diarreia, plenitude gástrica, medo de vomitar, dentre outros^{15,16,18,19}.

Nesse sentido, a caquexia é o resultado de causas complexas e multifatoriais decorrentes de diversas alterações metabólicas, baixa ingestão e/ou má absorção de nutrientes^{10,16,20}, aumento do dispêndio energético ou a combinação de ambos¹⁰. Essas alterações compreendem a resposta sistêmica inflamatória e o aumento na síntese hepática de proteínas de fase aguda, culminando com depleção significativa de aminoácidos indispensáveis^{10,12}, promovendo, conseqüentemente, aumento da probabilidade de surgimento de infecções, úlceras de decúbito, edema, palidez intensa, astenia, mal-estar, deterioração física geral, letargia, perda ponderal, entre outros¹⁵.

O hipercatabolismo extenuante, promovido pela desnutrição protéico-energética, indício freqüente de neoplasia maligna, compromete a defesa imunológica do paciente, culminando com alterações nos componentes da imunidade específica e não-específica, o que ocasiona dificuldade nos processos de cicatrização de feridas operatórias, fístulas, aumento de infecções e alterações no metabolismo energético e protéico^{2,4,9}.

A participação de mediadores endógenos e do eixo neuroendócrino na gênese da caquexia é sugerida e envolve a ação de citocinas pró-inflamatórias, tais como fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interferon-gama (IFN- γ), além da liberação de neuro-hormônios como a leptina^{2,4,9,10,16} e a grelina^{15,16}, e de fatores catabólicos derivados do próprio câncer^{14,16} (Tabela I).

O aumento de captação da glicose pelas células tumorais está relacionado diretamente com o grau de malignidade e o poder de invasão celular da neoplasia maligna^{21,22}. Nesse sentido, a intolerância à glicose, observada em pacientes com câncer, resulta de um aumento da resistência à insulina exógena e/ou endógena, e da liberação inadequada desta¹⁵. Ou seja; tanto o *turnover* quanto a taxa de oxidação da glicose aumentam proporcionalmente ao crescimento tumoral, porém, essas alterações podem oscilar de acordo com o estágio, o tipo histológico e a localização do tumor^{15,16,22}.

A oxidação da glicose a lactato nos tecidos periféricos e a ressíntese hepática de glicose a partir do lactato constituem importantes alterações metabólicas nos pacientes oncológicos, processo denominado ciclo de Cori. Porém, esse ciclo é energeticamente

ineficiente e contribui parcialmente para o incremento do dispêndio energético, o que culmina com degradação tecidual, perda ponderal e muscular nesses pacientes^{10,15,16,21-23}. Logo, as principais alterações no metabolismo dos carboidratos que ocorrem em pacientes com câncer são decorrentes do elevado *turnover* de glicose, aumento da gliconeogênese, intolerância à glicose, resistência à insulina com, conseqüente, hiperglicemia^{5,10,16,20}.

Tabela I. Efeitos das principais substâncias envolvidas na gênese da caquexia do câncer

<i>Substâncias</i>	<i>Efeitos</i>	<i>Referências</i>
TNF- α	Indução da lipólise; Indução da glicogenólise; Indução da proteólise no músculo periférico; Estimulação da produção de IL-1 e IL-6.	2,9
IL-1	Estimulação da síntese hepática de ácidos graxos; Promoção da secreção de triglicérides; Elevação da lipólise; Redução da atividade da enzima lipase lipoprotéica; Supressão da ingestão alimentar.	2,4
IL-6	Degradação de proteínas musculares; Aumento na síntese hepática de proteínas de fase aguda.	2,4
IFN- γ	Atuação sinérgica com TNF- α ; Redução da ingestão alimentar; Inibição da enzima lipase lipoprotéica nas células adiposas.	2,4
Leptina	<i>Na desnutrição protéico-energética</i> : Redução do apetite; Elevação do gasto energético; Ativação de circuitos catabólicos; Supressão de circuitos anabólicos.	15,16
Grelina	<i>Na síndrome da anorexia-caquexia (SAC)</i> : Redução do apetite devido ao bloqueio na resposta adaptada ao jejum, visto que os níveis séricos podem estar reduzidos em pacientes com SAC.	15,16

Nota: TNF- α - Fator de necrose tumoral-alfa, IL-1 – interleucina 1, IL-6 – interleucina 6, IFN- γ - interferon-gama.

A depleção de tecido adiposo é responsável pela maior parte da perda ponderal observada em pacientes oncológicos. Isto ocorre devido às diversas alterações no metabolismo dos ácidos graxos, devido ao incremento da lipólise, aumento da oxidação lipídica, redução da lipogênese e da ação da lipase lipoprotéica, aumento da liberação de fatores tumorais lipolíticos e da lipase hormônio-sensível, resultando em hiperlipidemia^{15,16,21,23}.

Sendo assim, os pacientes com neoplasias malignas podem cursar com hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, devido, principalmente, ao incremento da lipólise sem o correspondente aumento da oxidação dos ácidos graxos. Evidências científicas sugerem que esse estado pode estar relacionado à inibição da atividade da lipase lipoprotéica e que

tanto a reduzida atividade dessa enzima quanto o aumento na lipogênese hepática podem ser mediados por TNF- α e IL-1^{15,16,21-23}.

Entre os possíveis mecanismos envolvidos no aumento da lipólise observada nos pacientes oncológicos, destacam-se reduzida ingestão oral, perda involuntária de peso, resposta do estresse à doença, resistência periférica à insulina e liberação de fatores lipolíticos pelo tumor²². Nesse sentido, lipólise, hiperlipidemia e ressíntese de gordura contribuem para a caquexia no câncer por constituírem um ciclo fútil²² cujos mecanismos propostos para explicar essas alterações incluem as alterações induzidas por citocinas e as mediadas por fatores produzidos pelo tumor²¹.

Atualmente, isolou-se da urina de pacientes caquéticos uma proteína denominada fator mobilizador de lipídeos, ausente em pessoas saudáveis, e que age diretamente no tecido adiposo por meio da hidrólise dos triglicerídeos a ácidos graxos livres e glicerol, por meio do aumento intracelular de adenosina monofosfato cíclico, de modo análogo aos hormônios lipolíticos^{15,16,21,23}.

O aumento do *turnover* protéico e, subsequente, perda de nitrogênio corpóreo tem sido reportado em 50% a 70% dos pacientes oncológicos desnutridos²⁰, sendo a depleção de tecido muscular considerada a principal responsável pela redução da sobrevida nesses pacientes²⁴. As depleções protéicas são manifestadas principalmente pela atrofia do músculo esquelético, atrofia de órgãos viscerais, miopatia e hipoalbuminemia. A redução da massa protéica e atrofia esquelética predis põem os pacientes com câncer a um risco aumentado de infecções, dificuldades no processo de cicatrização de feridas, aumento da astenia e diminuição da capacidade funcional^{15,16}. A hipoalbuminemia pode ser justificada pela prioridade do organismo em sintetizar as proteínas de fase aguda^{16,25}.

A supressão da síntese protéica pode ser resultante da diminuição dos níveis de insulinemia e da sensibilidade do músculo esquelético à insulina, ou ainda dos níveis reduzidos de formação de proteínas por suplementação dos aminoácidos requeridos¹⁵. Devido ao elevado catabolismo protéico com consequente depleção de massa magra, o paciente oncológico se torna incapaz de conservar energia. A degradação protéica indevida fornece substrato para gliconeogênese que, por sua vez, não consegue ser suprimida através da infusão de glicose e/ou do adequado suporte nutricional. Sendo assim, a proteólise ocorre mesmo com incremento de gordura corpórea e ganho de peso²⁰.

A principal via de proteólise no câncer é a ubiquitina-proteasoma dependente de energia que atua na hidrólise protéica em diversas condições fisiológicas e fisiopatológicas, constituindo uma das explicações para o elevado gasto energético observado em pacientes que apresentam caquexia do câncer²¹. Isolou-se, recentemente, na urina de pacientes oncológicos caquéticos uma proteína denominada fator indutor de proteólise, ausente na urina de indivíduos saudáveis, nos pacientes com perda de peso devido a trauma, cirurgia e sepse, e nos pacientes com neoplasias malignas com manutenção do peso corpóreo, que atua diretamente por meio da estimulação da via ubiquitina-proteasoma nas células musculares, constituindo-se elemento-chave para a degradação protéica presente na caquexia do câncer^{15,16, 21,23}.

Os tratamentos antineoplásicos também são capazes de exibir graus variados de desnutrição nos pacientes oncológicos^{1,2,4,5}. A radioterapia tem como objetivo destruir as células neoplásicas malignas com o intuito de causar o mínimo efeito sobre os tecidos normais circunjacentes²⁶ e, dessa forma, age por efeito direto sobre a microcirculação do trato digestório¹⁶, podendo culminar com complicações de distintas magnitudes, o que contribui para a piora do estado nutricional^{16,27}, com consequente redução da qualidade de vida²⁷. A quimioterapia, por sua vez, ocasiona frequentemente diversos efeitos colaterais como náuseas, vômitos, alopecia, mielotoxicidade, desconforto abdominal, mucosite, diarreia, constipação, toxicidade pulmonar, cardiotoxicidade, lesões renais, entre outros²⁸, agravando o estado nutricional do paciente e interferindo na sua qualidade de vida²⁹. Todos esses fatores são capazes de promover redução significativa da absorção dos nutrientes, tornando o paciente cada vez mais susceptível aos processos infecciosos^{1,2,4,5}.

Evidências científicas têm demonstrado que determinados fungos medicinais contêm substâncias bioativas capazes de modular o processo de carcinogênese nos diferentes estágios da doença, exercendo, dessa forma, efeitos benéficos na prevenção e no tratamento do câncer, constituindo uma imprescindível terapia alternativa contra as neoplasias malignas¹.

Os fungos medicinais têm sido amplamente utilizados devido às suas propriedades nutricionais, farmacológicas e organolépticas^{1,2,4,30,31}. Estudos mostram a ação dos metabólitos presentes nestes fungos sobre várias enfermidades, tais como: doenças inflamatórias, trombose, tuberculose, asma alérgica, síndrome da imunodeficiência adquirida³², dermatite atópica^{31,32}, diabetes *mellitus*, dislipidemia, aterosclerose^{31,32}, hepatite³¹ e, principalmente, câncer^{31,32}.

Os fungos de interesse comercial no Brasil podem ser encontrados nas seguintes espécies: *Agaricus bisporus*, *Lentinus edodes*, *Pleurotus ostreatus*, *Agaricus blazei* e *Agaricus sylvaticus*¹. Destacam-se pelo seu elevado aporte nutricional, visto que possuem a seguinte composição: água (90%) e, os 10% restantes: proteínas (10%-40%), lipídeos (2%-8%), carboidratos (3%-28%), fibras (3%-32%), sais minerais (8%-10%) e vitaminas (quantidades-traço)^{1,2,4,30}. Os principais sais minerais são potássio, cálcio, fósforo, magnésio, ferro, zinco e sódio e, as vitaminas principais incluem niacina, tiamina, riboflavina, biotina, ácido ascórbico e vitaminas A e D^{1,4}. Além disso, os fungos apresentam baixo teor energético³¹ e destacam-se por possuírem, em sua composição, as seguintes substâncias com princípio bioativo: arginina (imunomoduladora), triterpenos (hepatoprotetora, hipocolesterolêmica e antihipertensiva)³², β -glucanas (antitumoral), β -proteoglicanas (antitumoral e antitrombocítica), heteroglicanas (antitumoral), lectina (antitumoral, antimutagênica e hemaglutinizante), ergosterol (anticarcinogênica e inibidora da angiogênese), dentre outras^{1,2,4} (Tabela II).

Ensaio clínico randomizado e controlado comprovam a eficácia dos fungos medicinais na terapia adjuvante de pacientes com neoplasias malignas. A administração suplementar de fungos medicinais *Agaricus sylvaticus*, por um período de três meses, em pacientes com adenocarcinoma de intestino grosso, em tratamento quimioterápico, foi capaz de promover benefício importante da função gastrointestinal por meio da melhoria tanto dos episódios diarreicos quanto da constipação em 91% dos casos, ao passo que, no grupo placebo, resultados inversos foram observados³³. Observou-se também no grupo suplementado que 55% dos pacientes apresentaram melhoria na disposição, 36% ausência de alterações e somente 9% desânimo após a suplementação. Esses resultados não foram observados no grupo placebo, uma vez que 28% dos pacientes apresentaram tontura, 27% dores, 18% insônia, 9% fraqueza e 18% ausência de alterações, demonstrando que o fungo *Agaricus sylvaticus* foi capaz de melhorar a qualidade de vida desses pacientes por meio da redução dos efeitos adversos quimioterápicos³⁴.

Outro estudo conduzido em cinquenta e seis pacientes, no pós-operatório de câncer colorretal, separados em dois grupos: placebo e suplementado com *Agaricus sylvaticus*, por um período de seis meses, demonstrou que a suplementação dietética com este fungo foi capaz de promover melhora da disposição e do humor, redução das queixas de dores e das alterações do sono como insônia e noites mal dormidas, demonstrando aparente melhora da qualidade de vida desses pacientes, comparado ao grupo placebo³⁵ (Tabela III).

Um ensaio clínico realizado em pacientes com leucemia não-linfocítica aguda, em tratamento quimioterápico, mostrou que a suplementação nutricional com *Agaricus blazei* foi capaz de promover remissão tumoral completa em 80% dos pacientes suplementados, sendo que 20% permaneceram sem remissão e a taxa entre eritrócitos, granulócitos e grandes células nucleares retornaram aos níveis normais num período de 7-8 dias ao final da quimioterapia. No grupo placebo, os resultados foram os seguintes: 50% dos pacientes alcançaram completa remissão, 20% remissão parcial e 30% ausência de remissão tumoral. Observou-se também aumento significativo nas quantidades de IgM no grupo suplementado, porém estas modificações não foram detectadas no grupo placebo³⁶.

Tabela II – Algumas ações dos principais princípios bioativos contidos nos fungos medicinais

<i>Princípios bioativos</i>	<i>Ações</i>
<i>Glucana</i>	Inibição do crescimento tumoral; Ativação de células <i>natural killer</i> , linfócitos T e B, células complementares; Elevação do número de macrófagos, monócitos, anticorpos, IL-2, IL-6, IFN- γ e TNF- α .
<i>Proteoglicanas</i>	Elevação da sobrevivência de pacientes com câncer; Promoção de alívio dos sintomas em pacientes oncológicos; Estimulação das funções imunológicas; Atuação na melhoria das funções do sistema retículo-endotelial.
<i>Lectina</i>	Atuação contra células cancerosas; Inibição do crescimento de células cancerosas “ <i>in vitro</i> ” e “ <i>in vivo</i> ”; Indução de apoptose nas células tumorais.
<i>Ergosterol</i>	Redução do volume e inibição do crescimento tumoral; Inibição da neovascularização induzida pelo tumor em modelos experimentais.
<i>Arginina</i>	Inibição do crescimento tumoral; Redução de perdas nitrogenadas; Diminuição do tempo de internação hospitalar; Elevação da atividade das células <i>natural killer</i> e T <i>Helper</i> ; Estimulação da síntese de IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α ; Elevação da imunidade pela liberação do hormônio de crescimento, produção de óxido nítrico, hidroxiprolina, citocinas e poliaminas.
<i>Glutamina</i>	Elevação da função imunológica e intestinal; Redução da bacteremia; Diminuição dos danos na mucosa associados à quimioterapia; Manutenção da integridade intestinal após quimioterapia e radioterapia; Preservação do músculo esquelético; Atuação na melhora do equilíbrio nitrogenado; Diminuição do catabolismo; Elevação da tolerância à quimioterapia.

Fonte: Adaptado de Fortes e Novaes¹.

Outros ensaios clínicos controlados e randomizados comprovaram que a suplementação nutricional com fungos *Agaricus sylvaticus*, em pacientes no pós-operatório de câncer colorretal, foi capaz de promover redução significativa de colesterol total, triglicérides, ácido úrico e na glicemia de jejum desses pacientes, comparado com o grupo placebo, demonstrando que esse fungo apresenta imprescindíveis benefícios metabólicos^{37,38}. Ruwei *et al*³⁹ mostraram, em pacientes com câncer, em tratamento quimioterápico e/ou radioterápico,

que uma mistura de extratos de seis fungos contendo distintos tipos de β -glucanas foi capaz de aumentar a secreção de IgA, a função dos monócitos e a atividade das células natural killer (Tabela III). Outro estudo demonstrou que a suplementação nutricional com fungo *Grifola frondosa* foi capaz de reduzir significativamente o tamanho do tumor, melhorar os testes séricos, reduzir os episódios de vômitos e aumentar o apetite em 86,7% das mulheres com câncer de mama em estágio avançado e tratadas com quimioterapia⁴⁰ (Tabela III).

Ao investigar os efeitos do fungo *Agaricus blazei* no estado imunológico e na qualidade de vida de pacientes oncológicos (câncer cervical, ovariano e endometrial) em tratamento quimioterápico, Ahn *et al*⁴¹ observaram que a atividade das células natural killer foi elevada significativamente no grupo suplementado em comparação ao grupo placebo. Observou-se também, no grupo *Agaricus blazei*, melhora importante de apetite, alopecia, estabilidade emocional e fadiga geral, sugerindo que este fungo apresenta efeitos benéficos em pacientes com câncer ginecológico submetidos à quimioterapia (Tabela III).

Um ensaio clínico controlado e randomizado, conduzido em pacientes com câncer gástrico separados em grupos placebo (quimioterapia) e experimental (quimioterapia mais polissacarídeo do fungo *Coriolus versicolor*), durante um período de um mês alternado com um período de repouso semanal, comprovou que o grupo suplementado com *Coriolus versicolor* apresentou aumento significativo da sobrevivência por cinco anos e na taxa de sobrevida geral⁴² (Tabela III). Outros estudos mostraram aumento significativo nas contagens de albumina, globulina⁴³, hematócrito, eritrócitos⁴⁴, leucócitos, linfócitos, basófilos, contagem total de linfócitos⁴⁵ em pacientes no pós-operatório de adenocarcinoma de intestino grosso após administração suplementar de fungos *Agaricus sylvaticus*, fatos não observados no grupo placebo. Fortes *et al*⁴⁶, ao avaliarem os efeitos da suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* nos parâmetros hematológicos, imunológicos e na glicemia de jejum de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória, observaram melhora significativa nos níveis séricos de hematócrito, hemoglobina, eritrócitos, volume corpuscular médio, hemoglobina corpuscular média, concentração de hemoglobina corpuscular média, neutrófilos e na glicemia de jejum, fatos não observados no grupo placebo (Tabela III).

Investigar os efeitos hipolipidêmicos de polissacarídeos extraídos de *Pholiota nameko* (PNPS-1) foi o objetivo de um estudo experimental conduzido em ratos Wistar hiperlipidêmicos que demonstrou redução nos níveis séricos de colesterol total, triglicérides, lipoproteína de baixa densidade, fosfolipídeos e índice aterogênico, bem como aumento de

lipoproteína de alta densidade nesses modelos experimentais, apresentando efeitos benéficos no metabolismo dos ácidos graxos⁴⁷.

Um estudo conduzido por Shomori *et al*⁴⁸ com a utilização de extratos aquosos de *Grifola frondosa* na proliferação e morte celular de quatro linhagens de células cancerosas gástricas humanas (TMK-1, MKN28, MKN45 e MKN74) demonstrou que esse extrato é capaz de inibir a proliferação de todas as quatro linhagens celulares de maneira timo-dependente, bem como induzir a apoptose, apresentando efeitos anticancerígenos potenciais no câncer gástrico.

Taveira *et al*⁴⁹ ao avaliarem os efeitos do *Agaricus sylvaticus* sobre os parâmetros hematológicos e bioquímicos de animais inoculados com tumor sólido de Walker 256 observaram melhora significativa nos níveis séricos de hematócrito, hemoglobina, proteína C reativa, uréia e triglicérides, indicando que esse fungo pode ser utilizado como adjuvante no tratamento do câncer.

Evidências científicas apontam que a principal substância responsável pelas propriedades imunofarmacológicas dos fungos medicinais é a β -glucana cujo provável mecanismo inclui o aumento da atividade de células T (e células T *helper*), indução da atividade citotóxica de macrófagos peritoneais, ativação da via clássica ou alternativa do sistema complemento, aumento das proteínas de fase aguda e da sensibilidade à histamina, estimulação da atividade da IL-1 em monócitos humanos, dentre outras ações^{9,50-54}. Porém, algumas espécies de fungos podem apresentar um importante efeito clínico-toxicológico devido à possível contaminação com metais pesados como arsênico, cádmio, mercúrio, chumbo e cobre, bem como substâncias radioativas como ¹³⁷Cs que podem estar presentes principalmente quando não houver adequado cuidado nas áreas de cultivo e com a água utilizada^{1,4,31}.

Um estudo *in vivo* sobre a toxicidade subcrônica de *Agaricus blazei* mostrou inexistência de alterações hematológicas e/ou histológicas e no aspecto geral dos animais, bem como óbitos durante o experimento após a administração deste fungo em diferentes concentrações por um período de 90 dias⁵⁵. Da mesma forma, outro estudo *in vivo* sobre a toxicidade aguda de *Agaricus sylvaticus* mostrou que esta espécie também não apresenta toxicidade, visto que não foram encontradas nos animais estudados alterações clínicas, hematológicas e/ou histopatológicas⁵⁶.

Mukai *et al*⁵⁷ acompanharam três casos de pacientes com câncer avançado em terapia adjuvante quimioterápica e que apresentaram danos hepáticos graves após a utilização de extrato do fungo *Agaricus blazei*. Observou-se, em um paciente, recuperação gradual das funções hepáticas após término do uso desse fungo e recidiva de deterioração hepática após reinício da utilização do mesmo. Os outros dois pacientes que também foram admitidos por danos hepáticos severos tinham iniciado o uso de *Agaricus blazei* vários dias antes da admissão. Em decorrência disso, os autores referiram não poder descartar a forte relação causal existente entre o extrato deste fungo e os danos hepáticos, apesar de a existência de diversos outros fatores que possam interferir neste processo como, por exemplo, a própria terapia adjuvante instituída.

Estudos mostram que reações alérgicas podem ser vistas em pessoas que apresentam hipersensibilidade aos componentes presentes nos fungos *Lentinus edodes*, principalmente quando ingeridos *in natura*. Observou-se também que indivíduos que trabalhavam no cultivo e processamento de *Lentinus edodes* apresentaram dermatite de contato, asma, rinite e conjuntivite⁵⁸.

Talcot *et al*⁵⁹ avaliaram a percepção de pacientes japoneses com câncer que consumiam extratos de *Agaricus blazei* por meio de um questionário auto-avaliado com intuito de desenvolver um instrumento para utilização em estudos randomizados futuros. Os pesquisadores observaram uma quantidade representativa de pacientes com câncer familiar, sendo que a maioria tinha iniciado o consumo após o diagnóstico da neoplasia maligna. Além disso, os consumidores expressaram pontos de vistas positivos, principalmente em relação aos benefícios mais subjetivos como bem estar físico e emocional. Concluíram, portanto, que os efeitos percebidos por estes pacientes são favoráveis e que o instrumento utilizado após validação constituirá um recurso adicional e útil nas experimentações que avaliam em pacientes oncológicos esta e outras substâncias da medicina complementar e alternativa.

Os estudos analisados demonstraram que a terapia nutricional suplementada com determinados fungos medicinais é capaz de exercer diversos efeitos benéficos em pacientes oncológicos, com conseqüente impacto na qualidade de vida e no prognóstico desses pacientes. Entretanto, as diferenças metodológicas dos estudos analisados, a falta de um tratamento estatístico para comparação dos resultados encontrados (metanálise) e a ausência de um método padrão para a identificação de materiais não publicados constituem algumas limitações do presente estudo. Nesse sentido, mais estudos são necessários para elucidar

detalhadamente os mecanismos de ação dos princípios bioativos presentes nesses fungos medicinais e estabelecer a dose terapêutica utilizada nas diversas situações clínicas.

2.1.4 CONCLUSÃO

Os estudos analisados demonstraram que a suplementação dietética com fungos medicinais é capaz de promover benefícios metabólicos, imunológicos, dentre outros e, conseqüentemente, sobre a qualidade de vida e o prognóstico de pacientes oncológicos, constituindo-se em uma promissora terapia adjuvante no câncer. Ensaios clínicos controlados e randomizados adicionais são necessários para comprovar os reais efeitos apresentados, bem como a efetividade, a dose segura e benéfica dos fungos medicinais em diferentes condições e/ou situações clínicas.

Tabela III. Ensaios clínicos randomizados e controlados em pacientes oncológicos após terapia nutricional suplementada com fungos medicinais

Referência	População-alvo	Fungos medicinais	Resultados
35	Pacientes com câncer colorretal.	<i>Agaricus sylvaticus</i> .	Melhora da disposição (de 67,86% para 85,71%) e do humor (de 60,71% para 85,71%); redução das queixas de dores (de 42,86% para 32,14%); da insônia (de 10,71% para 7,14%) e das noites mal dormidas (de 7,14% para 3,57%); melhora da adesão à prática de atividade física (de 7,14% para 35,71%) no grupo suplementado.
39	Pacientes com câncer gástrico, hepático, pulmonar, colorretal e nasofaríngeo.	<i>Agaricus blazei</i> , <i>Lentinus edodes</i> , <i>Grifola frondosa</i> , <i>Ganoderma lucidum</i> , <i>Coriolus versicolor</i> , <i>Cordyceps sinensis</i> .	Alterações no trato digestório, em pacientes do grupo controle, após terapia quimioterápica e radioterápica; melhora no número total de eritrócitos menos expressiva que no grupo experimental; aumento da imunidade não específica, da secreção de IgA e melhora da atividade de células <i>natural killer</i> e monócitos após suplementação com o mix de fungos medicinais.
40	Pacientes com câncer de mama.	<i>Grifola frondosa</i> .	Redução do tamanho tumoral, melhora nos testes séricos, redução de vômitos e aumento do apetite em 86,7% dos casos.
41	Pacientes com câncer cervical, ovariano e de endométrio.	<i>Agaricus blazei</i> .	Aumento da atividade de células <i>natural killer</i> ; melhora do apetite, alopecia, estabilidade emocional e fadiga no grupo suplementado.
42	Pacientes com câncer gástrico.	<i>Coriolus versicolor</i> .	Aumento significativo na taxa de sobrevivência e na taxa de sobrevida geral.
46	Pacientes com câncer colorretal.	<i>Agaricus sylvaticus</i> .	Aumento significativo de hemoglobina (de 13,03±2,54 para 14,36±1,40); hematócrito (de 40,00±6,91 para 44,14±3,73); hemácias (de 4,63±0,53 para 5,00±0,52); volume corpuscular médio (de 86,26±8,51 para 88,44±5,03); hemoglobina corpuscular média (de 27,79±4,36 para 28,91±2,32); concentração de hemoglobina corpuscular média (de 32,01±2,53 para 32,53±1,15); neutrófilos (de 55,99±11,89 para 62,99±10,27) e, redução significativa na glicemia de jejum (de 95,92 ± 11,64 para 92,86 ± 6,82) no grupo suplementado.

REFERÊNCIAS

1. Fortes RC, Novaes MRCG. Efeitos da suplementação dietética com cogumelos *Agaricales* e outros fungos medicinais na terapia contra o câncer. *Rev Bras Cancerol* 2006; 52(4):363-71.
2. Novaes MRCG, Fortes RC. Efeitos antitumorais de cogumelos comestíveis da família *Agaricaceae*. *Rev Nutr Bras* 2005; 4(4):207-17.
3. Fortes RC, Recôva VL, Melo AL, Novaes MRCG. Hábitos dietéticos de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória. *Rev Bras Cancerol* 2007; 53(3):277-89.
4. Novaes MRCG, Fortes RC, Garcez LC. Cogumelos comestíveis da família *Agaricaceae*: aspectos nutricionais e atividade farmacológica no câncer. *Rev Soc Bras Farm Hosp* 2004; 5(4):15-20.
5. Faria FA, Campos CS, Fortes RC. Terapia nutricional enteral em pacientes oncológicos: uma revisão da literatura. *Com Cien Saúde* 2008; 19(1):61-70.
6. Suba Z, Ujpe M. Disorders of glucose metabolism and risk of oral cancer. *Fogorv Sz* 2007; 100(5):250-7.
7. Hagymási K, Tullasay Z. Role of obesity in colorectal carcinogenesis. *Orv Hetil* 2007; 148(51):2411-6.
8. Anisimov VN. Biology of aging and cancer. *Cancer Control* 2007; 14(1):23-31.
9. Fortes RC, Taveira VC, Novaes MRCG. The immunomodulator role of β -D-glucans as co-adjuvant for cancer therapy. *Rev Bras Nutr Clin* 2006; 21(2):163-8.
10. Lelbach A, Muzes G, Feher J. Current perspectives of catabolic mediators of cancer cachexia. *Med Sci Monit* 2007; 13(9):168-73.
11. Fortunati N, Manti R, Birocco N, Pugliese M, Brignardello E, Ciuffreda L, *et al.* Pro-inflammatory cytokines and oxidative stress/ antioxidant parameters characterize the biohumoral profile of early cachexia in lung cancer patients. *Oncol Rep* 2007; 18(6):1521-7.
12. Martignoni ME, Kunze P, Friess H. Cancer cachexia. *Molecular Cancer* 2003; 2(1):36-9.

13. Sarhill N, Mahmoud F, Walsh D, Nelson KA, Komurcu S, Davis M, *et al.* Evaluation of nutrition status in advanced metastatic cancer. *Support Care Cancer* 2003; 11(10):652-59.
14. Waitzberg DL, Nardi LD, Ravacci G, Torrinhas R. Síndrome da anorexia e caquexia em câncer: abordagem terapêutica. In: Waitzberg DL: *Dieta, Nutrição e Câncer*. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 334-52.
15. Silva MPN. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. *Rev Bras Cancerol* 2006; 52(1):59-77.
16. Ferreira FO. Caquexia do câncer. In.: Ikemori EHA, Oliveira T, editores. *Nutrição em oncologia*. São Paulo: Editora Marina e Tecmedd; 2003. p. 419-45.
17. Huhmann MB, Cunningham RS. Importance of nutritional screening in treatment of cancer-related weight loss. *Lancet Oncology* 2005; 6(5):334-43.
18. Baxter YC, Waitzberg DL. Qualidade de vida do paciente oncológico. In: Waitzberg DL. *Dieta, nutrição e câncer*. São Paulo: Atheneu. 2004. p.573-80.
19. Calil HM, Fernandes FN, Scippa AM, Quarantini L. Depressão em pacientes com câncer: diagnóstico e tratamento. *Câncer Hoje* 2006; 4(14):4-7.
20. Rivadeneira DE, Evoy D, Fahey III TJ, Liemberman MD, Daly JM. Nutritional support of the cancer patient. *CA Cancer J Clin* 1998; 48(2):69-80.
21. Waitzberg DL, Alves CC, Torrinhas RSMM, Jesus RP. Alterações metabólicas no câncer. In: Waitzberg DL: *Dieta, Nutrição e Câncer*. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 277-88.
22. Montagnini AL, Perini MV. Alterações metabólicas do câncer. In.: Ikemori EHA, Oliveira T, editores. *Nutrição em oncologia*. São Paulo: Editora Marina e Tecmedd; 2003. p. 35-44.
23. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA A Cancer J Clin* 2002; 52(2):72-91.
24. Tisdale MJ. Metabolic abnormalities in cachexia and anorexia. *Nutrition* 2000; 16(10):1013-14.

25. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2000; 34(3):137-68.
26. Salvajoli JV, Silva MLG. Radioterapia. In.: Ikemori EHA, Oliveira T, editores. *Nutrição em oncologia*. São Paulo: Editora Marina e Tecmedd; 2003. p. 190-204.
27. Sawada NO, Dias AM, Zago MMF. O efeito da radioterapia sobre a qualidade de vida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço. *Rev Bras Cancerol*. 2006; 52(4):323-29.
28. Gimenez DL. Quimioterapia. In.: Ikemori EHA, Oliveira T, editores. *Nutrição em oncologia*. São Paulo: Editora Marina e Tecmedd; 2003. p. 179-88.
29. Caro MM, Laviano A, Pichard C, Candela CG. Relationship between nutritional intervention and quality of life in cancer patients. *Nutr Hosp* 2007; 22(3):337-50.
30. Taveira VC, Reis MA, Silva MF, Sala BHA, Novaes MRCG. Efeitos do tratamento com *Agaricus sylvaticus* sobre a anemia e os níveis de proteína C reativa em animais com tumor sólido de Walker 256. *Com. Ciências Saúde* 2007; 18(3):221-6.
31. Firenzuoli F, Gori L, Lombardo G. The medicinal mushroom *Agaricus blazei* Murrill: review of literature and pharmaco-toxicological problems. *Evid Based Complement Alternat Med* 2008;5(1):3-15.
32. Taveira VC, Novaes MRCG. Consumo de cogumelos na nutrição humana: uma revisão da literatura. *Com. Ciências Saúde* 2007; 18(4):315-22.
33. 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. *Proceedings of the I World Congress of Public Health Nutrition/ VII National Congress of the Spanish Society of Community Nutrition and Public Health Nutrition*; 2006 September 28-30; Barcelona, Spain: NS 2006. p. 237.
34. Fortes RC, Novaes MRCG, Recôva V, Melo A. Quality of life during dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* in patients with adenocarcinoma of gross intestine in postsurgical chemotherapy treatment. *Proceedings of the I World Congress of Public Health Nutrition/ VII National Congress of the Spanish Society of Community Nutrition and Public Health Nutrition*; 2006 September 28-30; Barcelona, Spain: NS 2006. p. 237.

35. Fortes RC; Recôva VL; Melo AL; Novaes MRCG. Qualidade de vida de pacientes com câncer colorretal em uso de suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* após seis meses de segmento: ensaio clínico aleatorizado e placebo-controlado. *Rev bras Coloproct* 2007; 27(2):130-8.
36. Shimizu S, Kitada H, Yokota H, Yamakawa J, Murayama T, Izumi H, *et al.* Activation of the alternative complement pathway by *Agaricus blazei* Murill. *Phytomedicine* 2002; 9(6):536-45.
37. Novaes MRCG, Fortes RC, Recôva VL, Melo AL. Biochemical parameters of colorectal cancer patients using diet with *Agaricus sylvaticus* mushroom: randomized study. Proceedings of the World Congress on Gastrointestinal Cancer 2007, 28 June-July 1. Barcelona, Spain. P-0017. In: *Annals of Oncology* 2007; 18(7S):vii36.
38. Novaes MRCG, Fortes RC, Recôva VL, Melo AL. Glycemia levels of colorectal cancer patients using *Agaricus sylvaticus* mushroom: placebo-controlled clinical trial. Proceedings of the World Congress on Gastrointestinal Cancer 2007, 28 June-July 1. Barcelona, Spain. P-0018. In: *Annals of Oncology* 2007; 18(7S):vii36.
39. Ruwei W, Yiyuan X , Peijun P, Xingli W, Holliday JC. Immune fx clinical trial of immune assist (a specific mixture of 6 medicinal mushroom extracts). *Recovery Biostructural Medicine- Biomedica* 2001, 32-36.
40. Dolby V. An extract from maitake mushroom is an important anti-cancer. *Better Nutrition* 1997; 59(8):38.
41. Ahn WS, Kim DJ, Chae GT, Lee JM, Bae SM, Sin JI, Kim YW, Namkoong SE, Lee IP. Natural killer cell activity and quality of life were improved by consumption of a mushroom extract, *Agaricus blazei* Murill Kyowa, in gynecological cancer patients undergoing chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14(4):589-94.
42. Nakazato H, Koike A, Saji S, Ogawa N, Sakamoto J. Efficacy of immunochemotherapy as adjuvant treatment after curative resection of gastric cancer. *Lancet* 1994; 343(8906):1122-26.
43. Fortes RC, Novaes MRCG, Recôva V, Melo A. Evaluation of total lymphocytes count and plasma proteins in patients with colorectal cancer supplemented with *Agaricus sylvaticus* fungus. Proceedings of the I World Congress of Public Health Nutrition/ VII National Congress of the Spanish Society of Community Nutrition and Public Health Nutrition; 2006 September 28-30; Barcelona, Spain: NS 2006. p. 237.

44. Fortes RC, Novaes MRCG, Recôva V, Melo A. Quality of life during dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* in patients with adenocarcinoma of gross intestine in postsurgical chemotherapy treatment. Proceedings of the I World Congress of Public Health Nutrition/ VII National Congress of the Spanish Society of Community Nutrition and Public Health Nutrition; 2006 September 28-30; Barcelona, Spain: NS 2006. p. 237.
45. Fortes RC, Novaes MRCG, Recôva VL, Melo AL. The impact of dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* on immune functions of post-surgical patients with colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Proceedings of the I World Congress of Public Health Nutrition/ VII National Congress of the Spanish Society of Community Nutrition and Public Health Nutrition; 2006 September 28-30; Barcelona, Spain: NS 2006. p. 237.
46. Fortes RC, Novaes MRCG, Recôva VL, Melo AL. Immunological, hematological, and glycemia effects of dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* on patient's colorectal cancer. *Exp Biol Med* 234:53–62, 2009.
47. Li H, Zhang M, Ma G. Hypolipidemic effect of the polysaccharide from *Pholiota nameko*. *Nutrition* 2009; 1-7.
48. Shomori K, Yamamoto M, Arifuku I, Teramachi K, Ito H. Antitumor effects of a water-soluble extract from Maitake (*Grifola frondosa*) on human gastric cancer cell lines. *Oncol Rep.* 2009; 22(3):615-20.
49. Taveira VC, Novaes MRCG, Reis MA, da Silva MF. Hematologic and metabolic effects of dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* fungi on rats bearing solid walker 256 tumor. *Exp Biol Med* 2008; 233:1341-47.
50. Oka M, Hazama S, Suzuki M, Wang F, Wadamori K, Iizuka N, Takeda S, Akitomi Y, Ohba Y, Kajiwara K, Suga T and Suzuki T. *In vitro* and *in vivo* analyses of human leucocyte binding the antitumor polysaccharide lentinan. *Int. J. Immunopharmacology* 1996; 18(03):211-6.
51. Poutsika DD, Mengozzi M, Vannier E, Sinha B and Dinarello CA. Cross-Linking of the β -glucan receptor on human monocytes results in interleukin-1 receptor antagonist but not interleukin-1 production. *Blood* 2003; 82(12):3695-3700.
52. Moradali MF, Mostafavi H, Ghods S, Hedjaroude GA. Immunomodulating and anticancer agents in the realm of macromycetes fungi. *Int Immunopharmacol* 2007; 7(6):701-24.

53. Chen J, Serviour R. Medicinal importance of fungal beta (1-->3), (1-->6)-glucans. *Mycol Res* 2007; 111(6):635-52.
54. Volman JJ, Helsper JP, Wei S, Baars JJ, van Griensven LJ, Sonnenberg AS, *et al.* Effects of mushroom-derived beta-glucan-rich polysaccharide extracts on nitric oxide production by bone marrow-derived macrophages and nuclear factor-kappaB transactivation in Caco-2 reporter cells: Can effects be explained by structure? *Nutr Food Res.* 2010; 54(2):268-76.
55. Kuroiwa Y, Nishikawa A, Imazawa T, Kanki K, Kitamura Y, Umemura T, *et al.* Lack of subchronic toxicity of an aqueous extract of *Agaricus blazei* Murril in F344 rats. *Food Chem Toxicol* 2005; 43(7):1047-53.
56. Novaes MRCG, Novaes LCG, Melo A, Recôva V. Avaliação da toxicidade aguda do cogumelo *Agaricus sylvaticus*. *Com. Ciências Saúde* 2007; 18(3):227-36.
57. Mukai H, Watanabe T, Ando M, Katsumata N. An alternative medicine, *Agaricus blazei*, may have induced severe hepatic dysfunction in cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36(12):808–10.
58. Aalto-Korte K, Susitaival P, Kaminska R, Mäkinen-Kiljunen S. Occupational protein contact dermatitis from shiitake mushroom and demonstration of shiitake specific immunoglobulin E. *Contact Dermatitis.* 2005; 53(4):211–3.
59. Talcott JA, Clark JA, Lee IP. Measuring perceived effects of drinking an extract of basidiomycetes *Agaricus blazei* murill: a survey of Japanese consumers with cancer. *BMC Complement Altern Med* 2007; 7:32.

ARTIGO 2 – ARTIGO ORIGINAL

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM FUNGOS
AGARICUS SYLVATICUS NO METABOLISMO E NA PRESSÃO
ARTERIAL DE PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL EM FASE
PÓS-OPERATÓRIA**

**THE EFFECTS OF *AGARICUS SYLVATICUS* FUNGI DIETARY
SUPPLEMENTATION ON THE METABOLISM AND BLOOD
PRESSURE OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER DURING
POST SURGICAL PHASE**

**EFFECTOS DE LA SUPLEMENTACIÓN DIETÉTICA CON HONGOS
AGARICUS SYLVATICUS EN EL METABOLISMO Y LA PRESIÓN
ARTERIAL EN PACIENTES COM CÁNCER COLORRECTAL EN LA
FASE POSTOPERATORIA**

Fortes RC, Novaes MRCG

Nutrición Hospitalaria 2011; 26(1): 176-86.

Efeitos da suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* no metabolismo e na pressão arterial de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória

The effects of Agaricus sylvaticus fungi dietary supplementation on the metabolism and blood pressure of patients with colorectal cancer during post surgical phase

Efectos de la suplementación dietética con hongos Agaricus sylvaticus en el metabolismo y la presión arterial en pacientes con cáncer colorrectal en la fase postoperatoria

Fortes RC¹; Novaes MRCG²

¹Renata Costa Fortes, MSc

Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires – Goiás/ Universidade Paulista – Distrito Federal (DF)/ Universidade de Brasília - DF.

Correspondência: Prof^{ta} MSc Renata Costa Fortes. **Endereço:** QI 14. CJ J. CS 26. Guará 1 - DF. CEP: 71.015-100. **E-mail:** renatacfortes@yahoo.com.br. **Telefone:** (0xx61) 8101-8555.

²Maria Rita Carvalho Garbi Novaes, PhD

Faculdade de Medicina da Escola Superior em Ciências da Saúde do Distrito Federal (FEPECS/ESCS/SES/DF) / Universidade de Brasília - DF.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Alterações metabólicas, bioquímicas e enzimáticas são comuns em pacientes com câncer. Fungos medicinais têm sido utilizados como adjuvantes na terapia do câncer devido a seus efeitos imunomoduladores e nutricionais.

OBJETIVO: O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos metabólicos e na pressão arterial de pacientes com câncer colorretal após a suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus*.

MÉTODOS: A metodologia utilizada foi ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado realizado no Hospital de Base do Distrito Federal - Brasil. Amostra constituída por 56 pacientes com câncer colorretal, separados em dois grupos: suplementado com *Agaricus sylvaticus* (30 mg/kg/dia) e placebo. Realizadas três avaliações séricas de glicose; colesterol total; triglicérides; ácido úrico; uréia; creatinina; fosfatase alcalina; bilirrubinas total, direta e indireta; aspartato-aminotransferase e alanina-aminotransferase; imunoglobulinas A (IgA), G (IgG) e M (IgM); proteínas totais e frações, além de aferidos os níveis pressóricos ao longo do tratamento. Os resultados foram analisados pelos programas Microsoft Excel 2003 e SPSS 14.0, com os testes *T-student* e F, com significância para $p \leq 0,05$.

RESULTADOS: Observou-se, no grupo *Agaricus sylvaticus*, redução significativa de glicemia de jejum ($p = 0.02$), colesterol total ($p = 0.01$), creatinina ($p = 0.05$), aspartato-aminotransferase ($p = 0.05$), alanina-aminotransferase ($p = 0.04$), IgA ($p = 0.0001$), IgM ($p = 0.02$), pressão arterial sistólica ($p = 0.0001$) e pressão arterial diastólica ($p = 0.0001$). Essas alterações não foram observadas no grupo placebo.

CONCLUSÃO: Os resultados sugerem que a suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* é capaz de exercer benefícios metabólicos e nos parâmetros bioquímicos, enzimáticos e pressóricos de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória.

PALAVRAS-CHAVE: *Agaricus sylvaticus*, alterações metabólicas, pressão arterial, câncer.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Metabolic, biochemical and enzymatic alterations are common in patients with cancer. Medicinal fungi has been used as adjuvants in cancer therapy due to its immunomodulatory and nutritional effects.

OBJECTIVE: The objective of this study was to evaluate the metabolic and blood pressure effects on patients with colorectal cancer after dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus*.

METHODS: The methodology used was a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial conducted at the Base Hospital of the Federal District – Brazil. Samples of 56 patients with colorectal cancer, divided into two groups: *Agaricus sylvaticus* (30 mg/kg/day) and placebo. Three serum evaluations were conducted throughout the treatment: glucose, total cholesterol, triglycerides, uric acid, urea, creatinine, alkaline phosphatase; total, direct and indirect bilirubin; aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase; immunoglobulins A (IgA), G (IgG) and M (IgM); total proteins and protein fractions; blood pressure levels were measured as well. The results were analyzed by Microsoft Excel 2003 and SPSS 14.0 programs, Student's t test, F statistical test, with $p \leq 0.05$.

RESULTS: The *Agaricus sylvaticus* group presented a significant reduction of fasting plasma glucose ($p = 0.02$), total cholesterol ($p = 0.01$), creatinine ($p = 0.05$), aspartate aminotransferase ($p = 0.05$), alanine aminotransferase ($p = 0.04$), IgA ($p = 0.0001$), IgM ($p = 0.02$), systolic blood pressure ($p = 0.0001$) and diastolic blood pressure ($p = 0.0001$). These alterations were not observed in the placebo group.

CONCLUSIONS: Results suggest that dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* is capable of providing metabolic benefits to the biochemical, enzymatic and blood pressure parameters of patients with colorectal cancer in the postsurgical phase.

KEY WORDS: *Agaricus sylvaticus*, metabolic alterations, blood pressure, cancer.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Las alteraciones en los parámetros bioquímicos enzimáticos son comunes en pacientes con cáncer. El hongo medicinal se ha utilizado como coadyuvante para el tratamiento contra el cáncer debido a sus sustancias inmunomoduladoras.

OBJETIVOS: El objetivo de este estudio fue evaluar el metabolismo y la presión arterial de los pacientes con cáncer colorrectal después de la suplementación dietética con el hongo *Agaricus sylvaticus*.

MÉTODOS: La metodología utilizada fue un ensayo clínico aleatorizado, ciego, placebo-controlado desarrollado en el Hospital de Base del Distrito Federal - Brasil. Una muestra de 56 pacientes con cáncer colorrectal separados en dos grupos: *Agaricus sylvaticus* (30mg/kg/día) y placebo. Se realizaron tres evaluaciones de glucosa sérica, colesterol total, triglicéridos, ácido úrico, urea, creatinina, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, directa e indirecta, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa, inmunoglobulina A (IgA), G (IgG) y M (IgM); proteínas totales y fracciones se realizaron, y se midieron los niveles de presión arterial durante el tratamiento. Los resultados fueron analizados con Microsoft Excel 2003 y SPSS 14.0 con una significación de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS: Observado en *Agaricus sylvaticus*, reducción significativa de la glucosa ($p = 0,02$), colesterol total ($p = 0,01$), creatinina ($p = 0,05$), aspartato aminotransferasa ($p = 0,05$), alanina aminotransferasa ($p = 0,04$), IgA ($p = 0,0001$), IgM ($p = 0,02$), presión arterial sistólica ($p = 0,0001$) y la presión arterial diastólica ($p = 0,0001$); resultados no observados en el grupo placebo.

CONCLUSIONES: Los resultados sugieren que la suplementación dietética con hongos *Agaricus sylvaticus* es capaz de ejercer beneficios metabólicos y los parámetros bioquímicos, enzimáticos y la presión arterial de los pacientes con cáncer colorrectal en la fase postoperatoria.

PALABRAS CLAVES: Hongos *Agaricus sylvaticus*, alteraciones metabólicas, presión arterial, cáncer.

3.1 EFEITOS METABÓLICOS E PRESSÓRICOS DA SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM FUNGOS *AGARICUS SYLVATICUS* EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL EM FASE PÓS-OPERATÓRIA

3.1.1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal é um dos mais comuns tipos de neoplasias malignas^{1,2} e, cerca de, 600.000 casos são diagnosticados, anualmente, no mundo inteiro³.

Os fatores que têm contribuído para o desenvolvimento do câncer colorretal ainda não estão totalmente esclarecidos¹. Alterações na história natural da doença, modificações nos hábitos alimentares e avanços no diagnóstico e no tratamento têm sido sugeridos³.

Anormalidades metabólicas estão comumente presentes em pacientes com câncer, o que culmina com alterações nos parâmetros bioquímicos e enzimáticos, com consequente aumento do risco de mortalidade⁴⁻⁶.

Os principais objetivos para os pacientes com câncer colorretal, na impossibilidade de cura, incluem: controle local da doença, maior sobrevida, preservação esfinteriana e melhor qualidade de vida⁷.

Nesse sentido, estratégias terapêuticas adjuvantes às tradicionais com intuito de melhorar a qualidade de vida em pacientes com câncer vêm sendo testadas nos últimos anos por meio da utilização de fungos comestíveis, particularmente, *Agaricaceae*⁸⁻¹¹.

Evidências científicas têm comprovado a presença de substâncias bioativas nos fungos *Agaricaceae* com imprescindíveis propriedades metabólicas e nutricionais, destacando-se: glucanas, proteoglicanas, ergosterol, lectina e arginina^{8,9,12,13}.

O *Agaricus sylvaticus*, fungo pertencente à família *Agaricaceae*, é uma espécie brasileira utilizada em ensaios clínicos conduzidos em imunodeprimidos e que tem atraído bastante atenção devido à presença de substâncias farmacologicamente ativas capazes de atuar como adjuvantes na terapia do câncer^{5,14}.

O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos metabólicos e pressóricos da suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* em pacientes no pós-operatório de câncer colorretal atendidos em um hospital público do Distrito Federal – Brasil.

3.1.2 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1.2.1 Desenho do Estudo

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

3.1.2.2 Casuística

A amostra foi constituída por pacientes com câncer de intestino grosso, separados em grupos placebo e suplementado com fungos *Agaricus sylvaticus*, respeitando os seguintes critérios de inclusão: pacientes com diagnóstico confirmado de câncer colorretal, em fase pós-operatória, de três meses a dois anos de intervenção cirúrgica, idade superior a vinte anos; e de exclusão: gestantes, lactantes, acamados, deficientes físicos, pacientes em uso de terapia alternativa, com outras doenças crônicas não-transmissíveis e em processo de metástase.

3.1.2.3 Extrato de *Agaricus sylvaticus*

O *Agaricus sylvaticus* foi descrito pela primeira vez na Suíça e possui ampla distribuição geográfica, ocorrendo naturalmente no Brasil. Sua identificação foi confirmada

pelo *Royal Botanic Gardens de London* cujo documento foi fornecido pelo Instituto de Botânica da Secretaria de Estado do Meio Ambiente de São Paulo em 10/11/1995.

O fungo *Agaricus sylvaticus*, família *Agaricaceae*, cujo nome popular é Cogumelo do Sol, foi obtido de um produtor, credenciado pela Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária - Embrapa, da região de Tapiraí, Estado de São Paulo. O extrato do fungo foi obtido por imersão do material desidratado em água quente por 30 minutos, liquidificado, peneirado e seco em dissecador. A análise da composição do *Agaricus sylvaticus* foi realizada pelo *Japan Food Research Laboratories Center* e revelou a presença de carboidratos (18.51g/100g), lipídeos (0.04g/100g), ergosterol (624mg/100g), proteínas (4.99g/100g), aminoácidos (arginina-1.14%; lisina-1.23%; histidina-0.51%, fenilalanina-0.92%, tirosina-0.67%, leucina-1.43%, metionina-0.32%, valina-1.03%, alanina-1.28%, glicina-0.94%, prolina-0.95%, ácido glutâmico-3.93%, serina-0.96%, treonina-0.96%, ácido aspártico-1.81%, triptofano-0.32%, cisteína-0.25%) e micronutrientes em quantidades-traço.

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

3.1.2.4 Evolução Clínica

Os pacientes foram acompanhados por seis meses. Durante os três primeiros meses, as consultas eram quinzenais para a avaliação clínica e, nos últimos três meses, as consultas passaram a ser a cada 30 dias.

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

Foram realizados três exames laboratoriais para análise do perfil metabólico, bioquímico e enzimático dos pacientes: antes do início da suplementação, após três meses de tratamento e ao final do tratamento.

Os exames realizados foram: glicose; colesterol total (CT); triglicérides (TG); ácido úrico; uréia; creatinina; fosfatase alcalina; bilirrubinas total (BT), direta (BD) e indireta (BI); aspartato-aminotransferase (AST) e alanina-aminotransferase (ALT); imunoglobulinas A (IgA), G (IgG) e M (IgM); proteínas totais e frações.

Além desses exames, os níveis pressóricos dos pacientes foram avaliados durante todas as consultas. Porém, para fins estatísticos, realizou-se a média dos resultados aferidos em três momentos distintos: antes do início da suplementação, com três meses e após seis meses de tratamento.

Todos os pacientes foram contatados semanalmente, via telefone, pelos pesquisadores para esclarecimentos de dúvidas, verificação do uso adequado do cogumelo e confirmação do agendamento, de tal forma a garantir maior adesão dos pacientes ao tratamento e controle sobre a continuidade no estudo.

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

3.1.2.5 Avaliação Laboratorial

A coleta do sangue foi realizada seguindo o critério de 12 horas de jejum dos pacientes. O material coletado foi depositado em tubos secos à vácuo para a obtenção do soro, seguindo os protocolos recomendados pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica para a Coleta de Sangue Venoso¹⁵.

Os exames foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Base da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. As amostras coletadas foram centrifugadas e analisadas em aparelho TARGA 3000 – *Random Access Chemistry Analyser*, utilizando-se kits da *Wiener* e seguindo os procedimentos do laboratório.

Para a determinação da análise de glicose, colesterol total, triglicérides e ácido úrico, utilizou-se o método colorimétrico enzimático. Uréia, creatinina e fosfatase alcalina foram analisadas pelo método cinético enzimático e, bilirrubina total e frações pelo método BPD. AST e ALT foram analisadas pelo método UV otimizado (IFCC). IgA, IgG e IgM foram dosadas pelo método de imunoturbidimetria. Proteínas totais e frações pelo método colorimétrico do biureto, sendo que após determinação dessas frações calculou-se a relação albumina/globulina (A/G).

Os resultados dos exames foram analisados de acordo com os valores de referência padronizados pelo Laboratório de Análises Clínicas do referido hospital.

3.1.2.6 Avaliação da Pressão Arterial

Utilizou-se, para aferição da pressão arterial, um esfigmomanômetro aneróide e um estetoscópio da marca Tycos® para adultos, previamente calibrados. As medidas foram realizadas sempre no braço direito, com o indivíduo sentado. A pressão arterial sistólica (PAS) foi assinalada na 1ª fase de Korotkoff (aparecimento do ruído), e a diastólica (PAD) na 5ª fase de Korotkoff (desaparecimento do ruído). Todos os pacientes foram submetidos a, no mínimo, duas e, no máximo, três verificações da pressão arterial, durante as consultas, sendo considerada como resultado final para análise a segunda medida. Para definição da hipertensão arterial (mmHg) foi utilizado o critério do *VI Joint National Committee-JNC*¹⁶ que considera hipertensos aqueles com PAS \geq 140 mmHg e/ou PAD \geq 90 mmHg e; normotensos PAD $<$ 90 mmHg e PAS $<$ 140 mmHg.

3.1.2.7 Análise Estatística

Os valores apresentados foram comparados e analisados por meio dos testes estatísticos *T-student* e F, utilizando-se os programas Microsoft Excel 2003 e SPSS (*Statistical Package of the Social Sciences*, SPSS Inc, Chicago, EUA) para Windows versão 14.0. A significância estatística aceita foi de $p \leq 0.05$.

3.1.3 RESULTADOS

3.1.3.1 Características da População Estudada

Um total de 92 pacientes com câncer colorretal que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão aceitou participar da pesquisa. Destes, 22 fizeram parte do estudo piloto onde foram, posteriormente, descartados da amostragem final e, 70 pacientes iniciaram o estudo, sendo que, destes, quatro foram a óbito e, dez desistiram por diversos motivos. A amostra final foi constituída por 56 pacientes (24 homens e 32 mulheres), estádios I ($n = 12$), II ($n = 16$) e III ($n = 28$), separados em dois grupos: placebo ($n = 28$) e *Agaricus sylvaticus* ($n = 28$) (Figura 1).

Os pacientes do grupo placebo ($n = 28$) tinham idade média de 59.14 ± 12.95 anos. Com relação ao gênero, 57.1% ($n = 16$) eram do sexo feminino, e 42.9% ($n = 12$) do sexo masculino. Os pacientes do grupo suplementado com *Agaricus sylvaticus* ($n = 28$) tinham idade média de 56.34 ± 15.53 anos. Quanto ao gênero, 57.1% ($n = 16$) eram do sexo feminino, e 42.9% ($n = 12$) do sexo masculino.

Em relação à faixa etária, 46.43% ($n = 13$) dos pacientes do grupo placebo possuíam idade superior a 45 e inferior a 60 anos; 42.86% ($n = 12$) apresentaram idade entre 60 e 80 anos e, apenas 10.71% ($n = 03$) estiveram na faixa entre 30 e 45 anos, não existindo indivíduos com menos de 30 anos (Tabela I). No grupo suplementado, 46.43% ($n = 13$) dos pacientes apresentaram faixa etária superior a 60 e inferior a 80 anos; 35.71% ($n = 10$), entre 45 e 60 anos; 10.71% ($n = 03$), idade inferior a 30 anos e somente 7.14% ($n = 02$) apresentaram idade entre 30 e 45 anos (Tabela I).

Quanto ao estadiamento, 50.00% ($n = 14$) dos indivíduos de cada grupo pertenciam ao estágio III. No estágio II, havia 35.71% ($n = 10$) de pacientes do grupo placebo e, 21.43% ($n = 06$) do grupo que recebeu *Agaricus sylvaticus*. No estágio I, 14.29% ($n = 04$) pertenciam ao grupo placebo e, 28.57% ($n = 08$) ao grupo suplementado (Tabela I).

Observou-se, em ambos os grupos, que 7.14% ($n = 02$) dos pacientes eram tabagistas. No grupo placebo, 17.86% ($n = 05$) eram ex-tabagistas e 75.00% ($n = 21$) nunca fumaram. No grupo suplementado, 28.57% ($n = 08$) eram ex-tabagistas e 64.29% ($n = 18$) referiram nunca terem fumado (Tabela I).

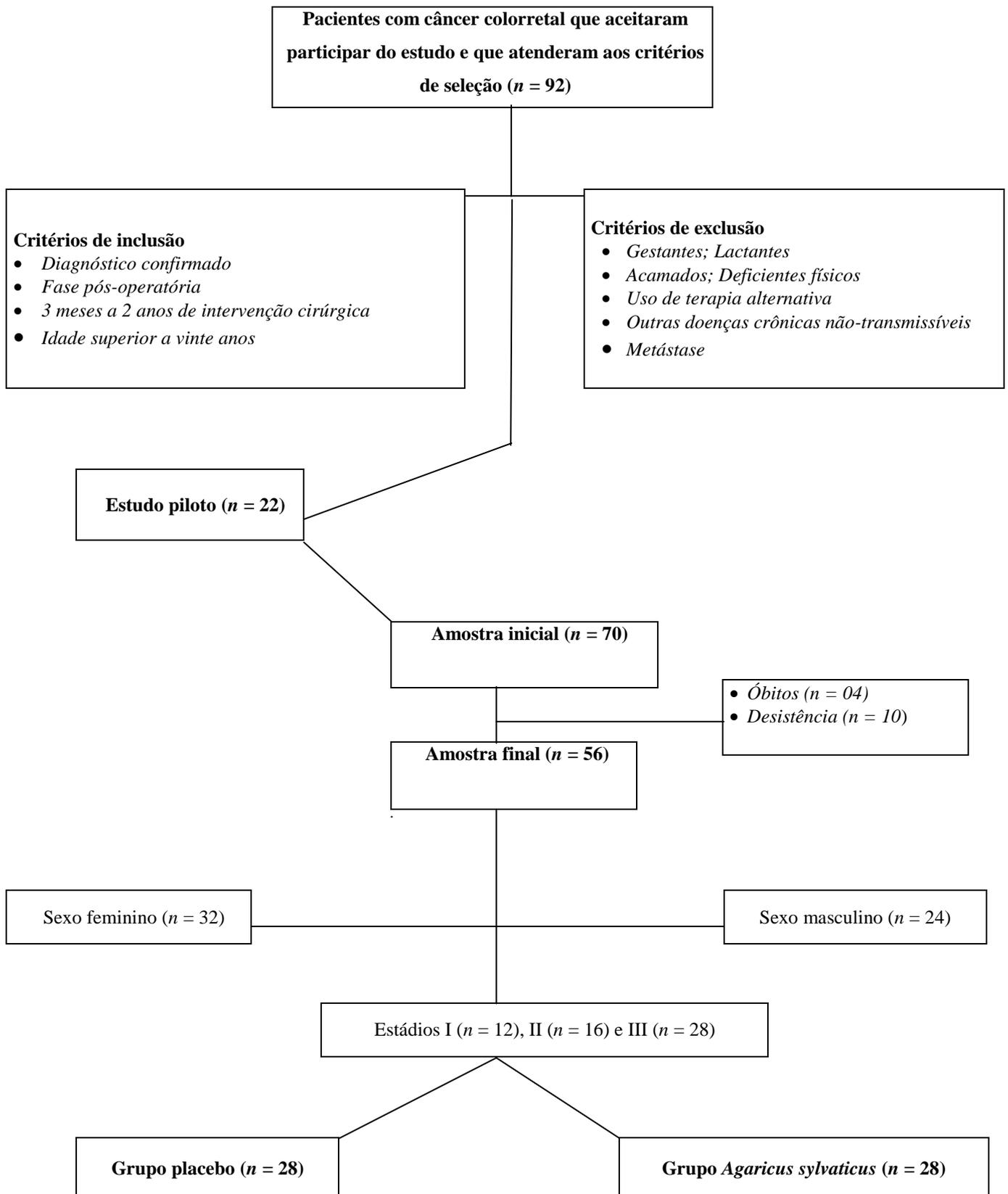


Figura 1. Diagrama do ensaio clínico randomizado.

Em relação ao etilismo, 17.86% ($n = 05$) dos pacientes suplementados com *Agaricus sylvaticus* referiram ingestão de bebidas alcoólicas, enquanto no grupo placebo esse número alcançou 10.71% ($n = 03$) (Tabela I).

7.14% ($n = 02$) dos pacientes de cada grupo praticavam alguma atividade física (Tabela I). Após seis meses de tratamento, observou-se aumento dos pacientes que aderiram à prática de atividade física para 21.43% ($n = 06$) e 35.71% ($n = 10$) nos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus*, respectivamente.

Tabela I. Características da população estudada, $n = 56$.

Características	Grupos de Estudo			
	Placebo ($n = 28$)		<i>Agaricus sylvaticus</i> ($n = 28$)	
	n	Fp*	n	Fp*
Sexo				
Feminino	16	57.10%	16	57.10%
Masculino	12	42.90%	12	42.90%
Faixa etária				
< 30 anos	00	0.00%	03	10.71%
≥ 30 e < 45 anos	03	10.71%	02	7.14%
≥ 45 e < 60 anos	13	46.43%	10	35.71%
≥ 60 e < 80 anos	12	42.86%	13	46.43%
Estadiamento				
Estádio I	04	14.29%	08	28.57%
Estádio II	10	35.71%	06	21.43%
Estádio III	14	50.00%	14	50.00%
Tabagismo				
Nunca fumou	21	75.00%	18	64.29%
Ex-tabagista	05	17.86%	08	28.57%
Tabagista	02	7.14%	02	7.14%
Ingestão de bebida alcoólica				
Não-etilista	25	89.29%	23	82.14%
Etilista	03	10.71%	05	17.86%
Prática de atividade física				
Não-sedentário	02	7.14%	02	7.14%
Sedentário	26	92.86%	26	92.86%

*Fp = frequência percentual.

3.1.3.2 Efeitos do *Agaricus sylvaticus* no Metabolismo da Glicose e dos Lipídeos

O grupo placebo apresentou inicialmente uma glicemia de jejum média de 94.36 ± 15.34 mg/dL, após três meses foi observado um aumento significativo da glicemia 98.12 ± 15.54 mg/dL ($p = 0.03$), mantendo-se dentro dos valores de normalidade (70-110 mg/dL), no sexto mês de suplementação houve novamente um aumento significativo dos níveis glicêmicos 98.52 ± 9.03 mg/dL ($p = 0.01$), mantendo-se dentro dos valores de normalidade (Figura 2). O grupo suplementado com *Agaricus sylvaticus* iniciou com uma glicemia de jejum média de 95.92 ± 11.64 mg/dL, após três meses foi observada uma redução 94.88 ± 12.24 mg/dL, porém essa não foi estatisticamente significativa ($p = 0.65$). No sexto mês de suplementação, houve redução significativa 92.86 ± 6.82 mg/dL dos níveis glicêmicos ($p = 0.02$) (Figura 3).

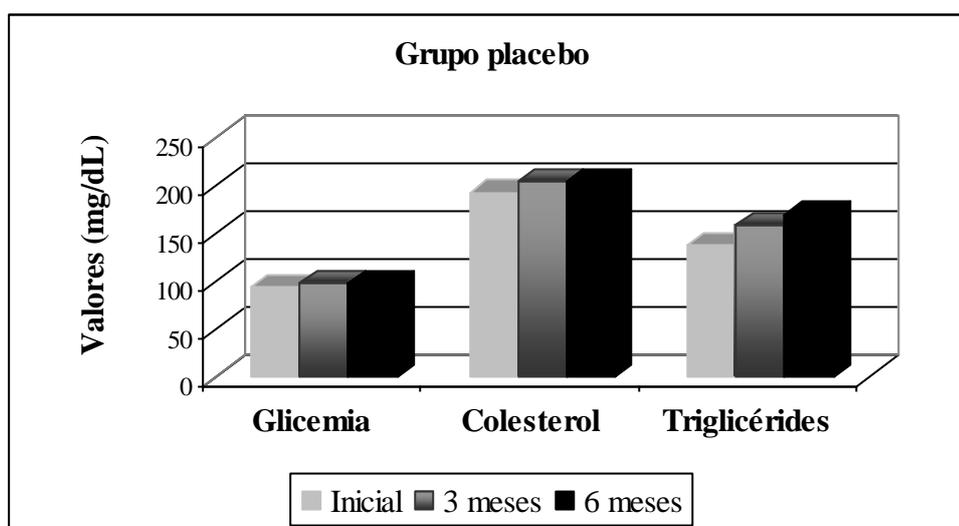


Figura 2. Evolução de glicemia de jejum, colesterol total e triglicérides do grupo placebo durante todo o período de acompanhamento (n = 28).

Em relação à análise de colesterol total (valor de referência = 140-200 mg/dL), foram observados os seguintes resultados: o grupo placebo tinha um colesterol total inicial de 192.71 ± 35.70 mg/dL, após três meses foi observado um aumento (de 192.71 ± 35.70 mg/dL para 204.68 ± 56.09 mg/dL, $p = 0.08$) e, no sexto mês, houve novamente um aumento (de 192.71 ± 35.70 mg/dL para 203.32 ± 48.78 mg/dL, $p = 0.08$), porém essas alterações não foram

estatisticamente significativas (Figura 2). O grupo suplementado com *Agaricus sylvaticus* tinha um colesterol total inicial de 207.36 ± 52.67 mg/dL, com três meses de 194.68 ± 44.66 mg/dL e após seis meses de 191.11 ± 39.72 mg/dL com redução significativa dos níveis séricos de colesterol total com $p = 0.05$ e $p = 0.01$, respectivamente (Figura 3).

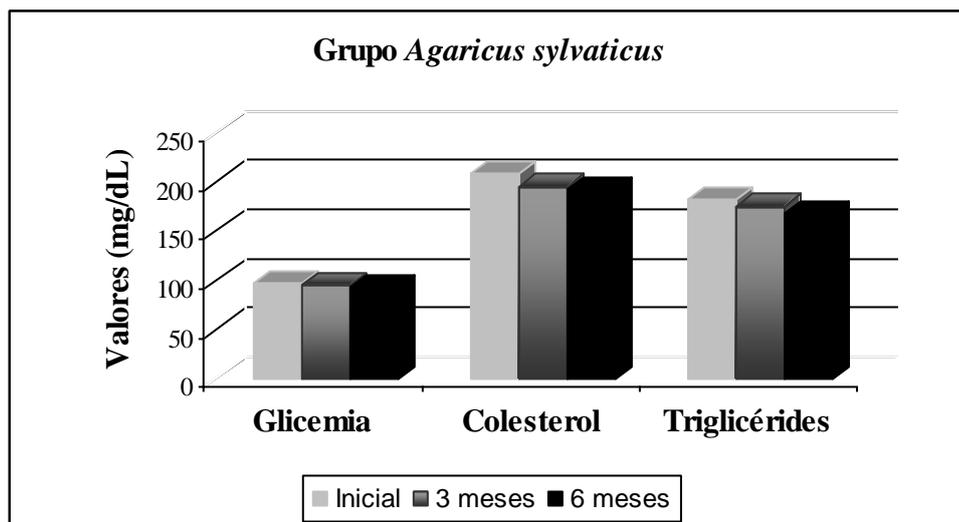


Figura 3. Evolução de glicemia de jejum, colesterol total e triglicérides do grupo *Agaricus sylvaticus* durante todo o período de acompanhamento (n = 28).

No grupo placebo, observou-se aumento significativo dos níveis séricos de TG (valor de referência = 65-150 mg/dL) com três meses (de 137.93 ± 59.19 mg/dL para 157.54 ± 68.45 mg/dL, $p = 0.01$) e após seis meses (de 137.93 ± 59.19 mg/dL para 169.65 ± 89.13 mg/dL, $p = 0.0001$) (Figura 2). Esses achados não foram encontrados no grupo *Agaricus sylvaticus* que apresentou redução nos níveis de TG com três meses (de 181.64 ± 187.62 mg/dL para 174.79 ± 168.17 mg/dL, $p = 0.33$) e após seis meses (de 181.64 ± 187.62 mg/dL para 168.04 ± 146.91 mg/dL, $p = 0.18$) de suplementação (Figura 3).

3.1.3.3 Efeitos do *Agaricus sylvaticus* nos Parâmetros Bioquímicos e Enzimáticos

Observou-se, no grupo placebo, aumento significativo de uréia sérica com três meses ($p = 0.0001$) e não significativo ($p = 0.30$) com seis meses de acompanhamento. Resultados

inversos foram encontrados no grupo *Agaricus sylvaticus* durante todo o tratamento, porém, essas alterações não foram significantes estatisticamente (Tabela II).

Em relação à creatinina sérica, observou-se um aumento não significativo no grupo placebo com três e seis meses de acompanhamento, com $p = 0.38$ e $p = 0.37$, respectivamente. Esses resultados não foram observados no grupo suplementado que apresentou uma redução significativa dos níveis séricos de creatinina com seis meses de suplementação, $p = 0.05$ (Tabela II).

Ao analisar o ácido úrico, a fosfatase alcalina e as bilirrubinas total, direta e indireta, em ambos os grupos, não foram observadas, durante todo o período de acompanhamento, alterações estatisticamente significativas (Tabela II).

Observou-se, após seis meses de suplementação, no grupo *Agaricus sylvaticus*, redução significativa de AST e ALT com $p = 0.05$ e $p = 0.04$, respectivamente. Esses resultados não foram observados no grupo placebo (Tabela II).

Detectou-se redução significativa de IgA ($p = 0.0001$) e IgM ($p = 0.02$) e não significativa de IgG ($p = 0.20$), no grupo *Agaricus sylvaticus*, após seis meses de tratamento, fatos não observados no grupo placebo (Tabela II).

Em relação às proteínas totais e frações, o grupo placebo apresentou redução significativa de proteína total com seis meses ($p = 0.01$) e não significativa ($p < 0.05$) de albumina e globulina com três e após seis meses de acompanhamento. No grupo suplementado, averiguou-se aumento significativo de proteínas totais com três e seis meses ($p = 0.0001$), de globulina ($p = 0.02$) com três meses e aumento não significativo de demais parâmetros durante todo o tratamento. Ao analisar a relação A/G, nenhuma alteração foi observada em ambos os grupos (Tabela II).

3.1.3.4 Efeitos do *Agaricus sylvaticus* nos Níveis Pressóricos

O grupo placebo apresentou uma pressão arterial sistólica média inicial de 127.31 ± 18.01 mm/Hg, após três meses, observou-se um aumento não significativo para 128.65 ± 17.86 mm/Hg, ($p = 0.33$) e, no sexto mês, averiguou-se aumento estatisticamente significativo

134.23 ± 20.82 mm/Hg ($p = 0.01$). O grupo suplementado iniciou com uma pressão arterial sistólica média de 127.88 ± 15.37 mm/Hg, após três e seis meses foi observada uma redução significativa 119.23 ± 13.83 mm/Hg ($p = 0.0001$) e 120.42 ± 12.77 mm/Hg ($p = 0.0001$), respectivamente.

A pressão arterial diastólica média apresentada pelo grupo placebo antes do início do tratamento foi 77.12 ± 10.41 mm/Hg com aumento significativo para 88.08 ± 11.23 mm/Hg ($p = 0.0001$) com três meses e para 80.38 ± 10.38 mm/Hg ($p = 0.02$) após seis meses. O grupo *Agaricus sylvaticus* iniciou com uma pressão arterial diastólica média de 82.50 ± 8.63 mm/Hg com redução significativa aos três (75.38 ± 9.89 mm/Hg, $p = 0.0001$) e seis meses (76.35 ± 8.19 mm/Hg, $p = 0.0001$) de suplementação.

3.1.4 DISCUSSÃO

A maior prevalência de pacientes, no presente estudo, pertencia ao sexo feminino, o que corrobora com as estimativas do Instituto Nacional de Câncer que apontam predominância de câncer colorretal em mulheres quando comparadas aos homens¹⁷.

Em relação à faixa etária, observou-se nos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus*, uma média de idade de 59 e 56 anos, respectivamente. Esses resultados são plausíveis com a literatura que indica maior incidência de câncer colorretal na faixa etária superior a 50 anos¹.

50% dos pacientes dos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus* pertenciam ao estágio III, tanto pelo sistema TNM (tumor primário, linfonodo regional e metástase à distância) quanto pela classificação de Dukes de tumores malignos da União Internacional Contra o Câncer (UICC)^{18,19}. Resultados similares foram encontrados em outros estudos, demonstrando retardo no diagnóstico da maioria dos pacientes, o que pode comprometer significativamente o prognóstico dos mesmos²⁰.

Observou-se, em ambos os grupos, a presença de tabagistas e etilistas mesmo na vigência da doença. Evidências científicas comprovam que a exposição ao cigarro, tabaco ou similares pode aumentar o risco do desenvolvimento de câncer colorretal, além de elevada

mortalidade por essa enfermidade. Similarmente, estudos mostram que o consumo excessivo de bebidas alcoólicas constitui um fator de risco para adenomas e neoplasia colorretal¹.

Neste estudo, apenas um pequeno percentual de pacientes pertencentes aos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus* praticava alguma atividade física antes do início do acompanhamento. Porém, após seis meses, observou-se aumento da prática de atividade física, em ambos os grupos, com maior percentual no grupo suplementado. Estudos mostram que a prática de atividade física está relacionada ao risco reduzido de câncer colorretal cujo principal mecanismo envolvido parece ser a melhoria da resistência à insulina¹. Outros prováveis mecanismos incluem: diminuição do tempo de trânsito intestinal, redução do contato de carcinógenos com as células intestinais, melhora dos níveis de prostaglandinas, modificação do metabolismo de ácidos biliares e melhora do sistema imunológico²¹.

Alterações no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídeos têm sido evidenciadas em pacientes com câncer^{5,12}, tais como: intolerância à glicose, redução da secreção de insulina, resistência periférica à insulina, aumento na síntese e no *turnover* de glicose, atividade elevada do ciclo de Cori, aumento do *turnover* protéico, aumento na síntese hepática de proteínas, aumento no catabolismo protéico muscular, depleção dos depósitos lipídicos, aumento da lipólise, aumento do *turnover* de glicerol e ácidos graxos livres, redução da lipogênese e hiperlipidemia¹². Acredita-se que o próprio tumor seja responsável por essas alterações metabólicas, bem como pelas alterações na ingestão de nutrientes, com repercussões significativas sobre o estado nutricional de pacientes oncológicos⁵.

Os mecanismos relacionados ao processo de oncogênese envolvem a secreção de citocinas, hormônios reguladores e contra-reguladores, tais como: fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), interleucina 1 (IL-1), interleucina 2 (IL-2), interleucina 6 (IL-6), interferon-gama (ITF- γ), glucagon, cortisol, catecolaminas e hormônio de crescimento, além de serotonina, leptina, fator de mobilização lipídica e fator de mobilização protéica¹².

Evidências científicas têm demonstrado que compostos bioativos presentes nos fungos *Agaricaceae* exercem atividades antitumorais, anticarcinogênicas, antimutagênicas, imunomoduladoras^{9,22}, hipolipidêmicas, hipocolesterolêmicas¹⁴, hipoglicêmicas⁵, hipotensivas²³, dentre outras que atuam na biorregulação e preservação da homeostase corpórea⁹.

Glucanas, proteoglicanas, lectinas, ergosterol, triterpenos, arginina, entre outras estão comumente presentes nos fungos medicinais^{5,11,24}. Os mecanismos de ação dessas substâncias ainda não estão completamente elucidados na literatura, mas evidências científicas sugerem que esses compostos bioativos são capazes de modular o processo de carcinogênese nos estágios de iniciação, promoção e progressão e, dessa forma, promover benefícios adicionais aos pacientes com diversos tipos de câncer¹¹.

Observou-se, neste estudo, redução significativa da glicemia de jejum no grupo *Agaricus sylvaticus* após seis meses de suplementação. Resultados inversos foram encontrados no grupo placebo que cursou com um aumento significativo dos níveis glicêmicos. Um estudo com o intuito de determinar se *Agaricus blazei* Murril melhora a resistência à insulina em diabéticos tipo 2 tratados com metformina e glicazida mostrou redução significativa do índice de resistência à insulina e aumento na concentração de adiponectina no grupo suplementado quando comparado ao placebo²⁵. Estudos experimentais conduzidos em ratos diabéticos tipo 1 também mostraram que a administração de determinados fungos medicinais apresenta importante ação hipoglicêmica, demonstrando o seu efeito na secreção e/ou ação da insulina²⁶.

A principal substância que responde pelos atributos metabólicos dos fungos *Agaricaceae* é a β -glucana⁹, fibra alimentar solúvel capaz de reduzir o pico de insulina e a glicose pós-prandial e suas respectivas curvas, promovendo efeitos benéficos na tolerância à glicose²⁷. Acredita-se que os principais mecanismos de ação dessas fibras incluem o retardo no esvaziamento gástrico, a redução da absorção de carboidratos e a secreção dos hormônios peptídeo inibidor gástrico, colecistocinina e glucagon entérico que, juntamente com o estímulo parassimpático, promovem o retardo do esvaziamento gástrico, aumentam a motilidade intestinal e, principalmente, a secreção de insulina pelo pâncreas²⁸.

O grupo suplementado com *Agaricus sylvaticus* apresentou redução significativa dos níveis séricos de CT e não significativa de TG durante todo o período de tratamento, fatos não observados no grupo placebo. Tem sido demonstrado que diversos fungos medicinais constituem um regime natural imprescindível para o controle da dislipidemia. O potencial efeito redutor de lipídeos dos polissacarídeos extraídos do fungo *Pholiota nameko*, incluindo a habilidade para reduzir os níveis séricos de CT, TG, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e fosfolipídeos, bem como aumento da lipoproteína de alta densidade (HDL) foi comprovado em modelos experimentais hiperlipidêmicos²⁹. Outros estudos conduzidos em animais de

laboratório também comprovaram que determinadas espécies de fungos é capaz de promover redução significativa da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), do índice aterogênico e da atividade da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase^{30,31}. Um estudo experimental encontrou níveis anormais de triglicérides em animais com tumor sólido de Walker 256, porém o grupo tratado com *Agaricus sylvaticus* apresentou redução significativa comparado ao grupo placebo, indicando os efeitos benéficos da terapia com esse fungo⁵. Percario *et al*³² verificaram o efeito preventivo da aterosclerose, em coelhos, após suplementação com *Agaricus sylvaticus* e demonstraram potente ação antioxidante desse fungo por meio da prevenção significativa do desenvolvimento de placas ateromatosas no grupo suplementado.

As β -glucanas são capazes de atuar na redução do colesterol e de outros lipídeos séricos³⁰, entretanto os mecanismos de ação dessas substâncias ainda não estão totalmente esclarecidos¹². Algumas hipóteses têm sido sugeridas, tais como: aumento na excreção fecal de ácidos biliares e de colesterol³⁰; alterações na absorção intestinal e na secreção de hormônios pancreático e/ou intestinal; alterações no metabolismo de lipoproteínas e ácidos biliares; aumento na viscosidade do intestino delgado com reduzida absorção e/ou reabsorção de ácidos biliares e de colesterol e/ou triglicérides e; produção de ácidos graxos de cadeia curta, particularmente propionato, um metabólito fermentável das fibras solúveis³³. Além de as β -glucanas, os triterpenos contribuem para explicar os efeitos hipolipidêmicos, visto que atuam na inibição de enzimas como colesterol sintase e enzima conversora de angiogênese³⁴.

Anormalidades nos níveis de uréia e creatinina têm sido amplamente estudadas em pacientes oncológicos⁵. Estes, por sua vez, apresentam frequentemente catabolismo do músculo esquelético e, dessa forma, não conservam a proteína muscular e não secretam grandes quantidades de nitrogênio sob a forma de uréia. A gliconeogênese à custa de aminoácidos está ligada à taxa em que os íons amônios no fígado são convertidos a uréia ou glutamina³⁵. O catabolismo protéico e a oxidação dos aminoácidos liberados nesse processo geram amônia que, por sua vez, é incorporada, predominantemente, à uréia pelo fígado. Esse catabolismo aumenta com a progressão tumoral, o que culmina com produção aumentada de uréia. Durante severos períodos de *stress* metabólico, o catabolismo protéico e a síntese de uréia aumentam de forma significativa^{5,35}. Logo, a ingestão diária de proteína é imprescindível para a preservação da massa muscular e das reservas nitrogenadas, sendo a medida dos níveis de creatinina um marcador útil na avaliação do *status* nutricional⁵.

Observou-se, no presente estudo, aumento significativo de uréia no grupo placebo e redução significativa de creatinina no grupo suplementado, inferindo que os nutrientes presentes no *Agaricus sylvaticus*, particularmente proteínas e aminoácidos, podem contribuir para a redução do estado catabólico comum em pacientes oncológicos. Em um estudo experimental, animais inoculados com tumor de Walker 256 apresentaram altos níveis de uréia comparados aos animais controle, porém os animais que receberam *Agaricus sylvaticus* apresentaram uma redução significativa nos níveis de uréia comparados aos animais que receberam placebo. Da mesma forma, observou-se alterações nos níveis de creatinina em animais com tumor de Walker 256 comparados aos animais controles⁵.

Fungos da família *Agaricaceae* são ricos em arginina, um nutriente com importante propriedade imunomoduladora e imprescindível para a preservação da massa muscular e das reservas nitrogenadas⁵, visto que é capaz de aumentar o sistema imunitário pela secreção do hormônio de crescimento humano³⁶.

Não foram encontradas, em ambos os grupos, alterações significativas nos níveis séricos de ácido úrico, fosfatase alcalina e bilirrubinas totais e frações durante todo o período de acompanhamento. Porém, estudos comprovam que determinados fungos medicinais são capazes de reduzir significativamente a fosfatase alcalina, a bilirrubina total e o conteúdo de colágeno no fígado, consistindo em um promissor agente antifibrótico³⁷.

A atividade de ALT e AST no fígado diminui em pacientes com caquexia do câncer indicando uma redução de alanina e ácido aspártico pela degradação. Na repleção, com uma dieta protéica normal, os níveis hepáticos dessas enzimas são restaurados normalmente. Logo, em pacientes oncológicos, essas enzimas hepáticas aumentam durante a depleção protéica e diminuem na repleção, indicando que o câncer é mais eficiente em competir com o fígado pela ingestão de aminoácidos como fonte energética e nitrogenada³⁵.

Neste estudo, averiguou-se redução significativa das enzimas AST e ALT no grupo suplementado com *Agaricus sylvaticus*, ao passo que no grupo placebo essas alterações não foram encontradas. Wang *et al*³⁸ demonstraram em ratos com injúria hepática imune induzida por bacilo de Calmette-Guérin (BCG) que polissacarídeo de *Ganoderma lucidum* é capaz de melhorar significativamente os níveis hepáticos séricos de ALT e AST. Hi *et al*¹⁴ com intuito de avaliarem o efeito do xarope de *Agaricus sylvaticus* em fígado de ratos inoculados com Pristane demonstraram que o grupo de animais inoculados com essa droga e suplementados

com o fungo apresentou poucas alterações neoplásicas comparadas ao grupo controle e que as dosagens de albumina, ALT e AST mostraram-se dentro dos valores referenciais, sugerindo efeito protetor do *Agaricus sylvaticus* frente à toxicidade da droga inoculada. Gonzaga *et al*²² em um experimento com ratos transplantados com sarcoma 180 não observaram alterações renais (uréia) e nem hepáticas (ALT e AST) nos ratos tratados apenas *Agaricus blazei* Murril ou em associação com 5-FU (fluorouracil). Os autores, entretanto, observaram efeito antitumoral significativo devido à inibição do crescimento tumoral promovido pelo *Agaricus blazei* Murril, reforçando o potencial efeito anticarcinogênico dos fungos medicinais. Hsu *et al*³⁹ observaram redução significativa nos níveis de enzimas hepáticas com conseqüente normalização em pacientes com hepatite B crônica com função hepática anormal após receberem extratos de *Agaricus blazei* Murril. Todos esses estudos comprovam o efeito hepatoprotetor atribuído aos fungos medicinais cujo provável mecanismo de ação pode ser a inibição do estresse oxidativo no fígado decorrente de seus poderes antioxidantes e de suas habilidades para combater os radicais livres⁴⁰.

No grupo *Agaricus sylvaticus*, encontrou-se redução significativa de IgA e IgM e, no grupo placebo, nenhuma alteração significativa foi observada. Porém, resultados inversos foram encontrados em outros estudos conduzidos em pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico e tratados com outros fungos medicinais^{41,42}. Estudos *in vivo* têm revelado que extratos de determinados fungos normalmente possuem efeito imunológico não significativo em indivíduos com parâmetros dentro da faixa de normalidade, porém possuem a habilidade de restaurar a resposta imunológica depressiva ocasionada pelo tumor, atingindo os níveis normais⁴³. Todos esses fatores podem explicar, em parte, os resultados encontrados nos níveis de imunoglobulinas dos pacientes suplementados com *Agaricus sylvaticus* neste estudo.

No grupo suplementado, observou-se aumento significativo de proteínas totais durante todo o tratamento, ao passo que resultado inverso foi encontrado no grupo placebo. Em ambos os grupos, a relação A/G não alterou de forma significativa. Porém, ao analisar no grupo placebo a redução significativa de proteínas totais, constatou-se que isto ocorreu em detrimento de uma redução de albumina com conseqüente aumento de globulina, fatos não observados no grupo suplementado. Um estudo em pacientes com leucemia aguda não linfocítica tratados com quimioterapia e suplementados com *Agaricus blazei* Murril mostrou melhora significativa nos níveis séricos de albumina e da relação A/G⁴¹. Outro estudo em pacientes com câncer do trato gastrointestinal demonstrou ausência de alterações nas proteínas

totais e frações e, na relação A/G no grupo suplementado com *Agaricus blazei* Murril, ao passo que o grupo placebo cursou com redução não significativa de proteínas totais e albumina, aumento não significativo de globulina e redução significativa da relação A/G, sugerindo inibição do câncer por controle da imunidade⁴².

Cabe salientar que as referidas dosagens de ALT e AST, no grupo *Agaricus sylvaticus* do presente estudo, foram acompanhadas de dosagem normal de albumina que reflete um aumento na capacidade de síntese hepática, indicando uma possível melhora hepática por meio da suplementação com esse fungo medicinal.

Evidências científicas mostram que as β -glucanas atuam no sistema imunitário por meio da estimulação de células *natural killer*; linfócitos T, linfócitos B e células complementares; o que acarreta um aumento no número e na função de macrófagos e monócitos, com conseqüente proliferação e/ou produção de anticorpos e de várias citocinas como IL-2, IL-6, TNF- α e ITF- γ , evitando a regeneração e a metástase do câncer^{8,9}.

Tanto a pressão arterial sistólica quanto a pressão arterial diastólica reduziram de forma significativa no grupo suplementado durante todo o tratamento, ao passo que no grupo placebo observou-se aumento significativo de ambas as pressões. Um estudo em modelos experimentais traqueostomizados mostrou redução significativa da pressão arterial média e da frequência cardíaca após suplementação de *Agaricus blazei* Murril²³. Outro estudo demonstrou que a administração de *Tricholoma mongolicum* promoveu, em ratos, uma redução da pressão arterial média de 95.3 ± 7.4 mmHg⁴⁴. Investigadores hipotetizaram que o provável mecanismo de ação se refere ao vasorelaxamento via produção de receptores da adenosina A2 e/ou produção de óxido nítrico^{23,44}. O ácido gama-aminobutírico (GABA) pode ser encontrado em algumas espécies de fungos medicinais, o que também pode explicar a redução da pressão arterial média por ação direta sobre os vasos sanguíneos ou bloqueio ganglionar, com conseqüente liberação de transmissores nos terminais nervosos simpáticos, ou pelo somatório desses dois efeitos. Vale ressaltar que determinados fungos são ricos em potássio e cálcio e, dessa forma, o cálcio pode ativar os canais de potássio da musculatura lisa dos vasos, o que provoca hiperpolarização e relaxamento, podendo explicar, em parte, a redução da pressão arterial²³. A arginina também desempenha um importante papel na regulação da função cardiovascular, sendo um precursor de óxido nítrico, um potente neurotransmissor que possui uma função vital na dilatação e constrição de pequenos vasos sanguíneos cerebrais³⁶.

Apesar de os mecanismos dos princípios ativos dos fungos *Agaricaceae* não estarem totalmente esclarecidos, os nutrientes presentes no *Agaricus sylvaticus* podem contribuir para a redução do estado catabólico em pacientes oncológicos e auxiliar na redução das anormalidades metabólicas e nos parâmetros bioquímicos, enzimáticos e pressóricos desses pacientes.

3.1.5 CONCLUSÃO

Os resultados sugerem que a suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* é capaz de exercer benefícios metabólicos e nos parâmetros bioquímicos, enzimáticos e pressóricos de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória. Porém, devido à escassez de estudos na literatura, ensaios clínicos randomizados adicionais ao realizado neste estudo são necessários para determinar a posologia e as condições clínicas que poderiam se beneficiar com o uso adjuvante do *Agaricus sylvaticus*.

Tabela II. Resultados dos exames bioquímicos e enzimáticos dos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus* (n = 56).

Exames	Grupo Placebo (n = 28)					Grupo <i>Agaricus sylvaticus</i> (n = 28)					Valor referencial
	Inicial	3 meses	P*	6 meses	P**	Inicial	3 meses	P*	6 meses	P**	
Uréia	30.92 ± 9.69	34.92 ± 10.12	0.0001	31.88 ± 9.78	0.30	30.00 ± 10.02	29.19 ± 13.12	0.34	28.65 ± 9.02	0.22	10-50mg/dL
Creatinina	0.87 ± 0.17	0.88 ± 0.19	0.38	0.88 ± 0.20	0.37	0.92 ± 0.29	0.92 ± 0.25	0.44	0.86 ± 0.24	0.05	0.7-1.4mg/dL
Bilirrubina total	0.84 ± 1.43	0.84 ± 1.39	0.50	0.55 ± 0.20	0.15	0.64 ± 0.26	0.68 ± 0.33	0.28	0.69 ± 0.30	0.24	0.0-1.0mg/dL
Bilirrubina indireta	0.41 ± 0.13	0.45 ± 0.20	0.12	0.45 ± 0.18	0.11	0.50 ± 0.25	0.53 ± 0.23	0.32	0.52 ± 0.23	0.40	0.0-0.8mg/dL
Bilirrubina direta	0.12 ± 0.05	0.13 ± 0.06	0.31	0.12 ± 0.06	0.44	0.14 ± 0.06	0.15 ± 0.14	0.31	0.15 ± 0.13	0.32	0.0-0.2mg/dL
AST	19.42 ± 8.37	19.12 ± 4.93	0.40	19.23 ± 4.38	0.45	21.12 ± 9.72	20.31 ± 10.72	0.32	18.42 ± 4.86	0.05	0.0-38U/L
ALT	20.46 ± 16.98	18.35 ± 8.49	0.21	17.88 ± 5.83	0.21	21.77 ± 18.55	20.08 ± 12.48	0.30	16.35 ± 6.85	0.04	0.0-41U/L
Proteínas totais	7.00 ± 0.51	6.78 ± 0.46	0.27	6.97 ± 0.48	0.01	6.96 ± 0.61	7.29 ± 0.47	0.0001	7.31 ± 0.52	0.0001	6.1-7.9g/dL
Albumina	4.19 ± 0.50	3.96 ± 0.47	0.21	4.10 ± 0.47	0.13	4.21 ± 0.50	4.25 ± 0.27	0.32	4.32 ± 0.20	0.13	3.5-4.8g/dL
Globulina	2.84 ± 0.36	2.91 ± 0.34	0.23	2.95 ± 0.39	0.12	2.81 ± 0.49	3.03 ± 0.46	0.02	3.14 ± 1.07	0.08	1.0-4.0g/dL
Relação A/G	1.49 ± 0.23	1.44 ± 0.23	0.14	1.47 ± 0.26	0.35	1.58 ± 0.47	1.44 ± 0.27	0.07	1.48 ± 0.43	0.20	>1.0
Fosfatase alcalina	211.8 ± 62.86	198.26 ± 59.13	0.24	208.27 ± 60.15	0.35	208.65 ± 91.10	199.88 ± 59.19	0.23	215.36 ± 80.77	0.30	65-300U/L
Ácido úrico	4.60 ± 1.27	4.56 ± 1.09	0.17	4.80 ± 1.19	0.15	4.85 ± 1.99	6.43 ± 7.25	0.13	5.05 ± 1.72	0.19	2.0-6.0mg/dL
IgA	343.76 ± 288.16	260.94 ± 104.73	0.08	272.41 ± 121.98	0.11	333.79 ± 122.17	321.49 ± 125.53	0.23	296.62 ± 114.69	0.0001	70-400mg/dL
IgG	1320.6 ± 454.0	1340.4 ± 351.3	0.39	1288.5 ± 399.9	0.34	1411.4 ± 260.57	1303.62 ± 384.5	0.06	1354.18 ± 439.2	0.20	70-1600mg/dL
IgM	141.38 ± 55.39	138.10 ± 60.05	0.68	154.83 ± 72.53	0.18	121.49 ± 44.46	117.55 ± 47.18	0.26	108.51 ± 40.62	0.03	40-230mg/dL

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

*Comparação entre os valores iniciais e após três meses. P = p-valor. **Comparação entre os valores iniciais e após seis meses. P = p-valor.

REFERÊNCIAS

1. Fortes RC, Recôva VL, Melo AL, Novaes MRCG. Hábitos dietéticos de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória. *Rev Bras Cancerol* 2007; 53(3):277-89.
2. Martellucci J, Civitelli S, Dharmo A, Tanzini G. Familial colorectal cancer: a concept revisited. *Colorectal Dis* 2009; 11(2):133-7.
3. Mehrkhani F, Nasiri S, Donboli H, Meysamie A, Hedayat A. Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients after surgery. *Colorectal Dis* 2009; 11(2):157-61.
4. Araújo FF, Silva CC, Fortes RC. Terapia nutricional enteral em pacientes oncológicos: uma revisão da literatura. *Com. Ciências Saúde* 2008; 19(1):61-70.
5. Taveira VC, Reis MA, Silva MF, Novaes MRCG. Hematological and metabolic effects of dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* fungi on rats bearing solid Walker 256 tumor. *Exp Biol Med* 2008; 233(11):1341-47.
6. Toscano BAF, Coelho MS, Abreu HB, Logrado MHG, Fortes RC. Câncer: implicações nutricionais. *Com. Ciências Saúde* 2008; 19(2):171-180.
7. Santos Jr JCM. Câncer ano-reto-cólico: aspectos atuais III – câncer de reto – terapêutica neoadjuvante. *Rev bras Coloproct* 2008; 28(1):108-18.
8. Novaes MRCG, Fortes RC. Efeitos antitumorais de cogumelos comestíveis da família *Agaricaceae*. *Rev Nutr Bras* 2005; 4(4):207-17.
9. Fortes RC, Taveira VC, Novaes MRCG. The immunomodulator role of β -D-glucans as co-adjutant for cancer therapy. *Rev Bras Nutr Clin* 2006; 21(2):163-8.
10. Sullivan R, Smith JE, Rowan NJ. Medicinal mushrooms and cancer therapy. *Spring* 2006; 49(2):159-70.
11. Fortes RC, Recôva VL, Melo AL, Novaes MRCG. Qualidade de vida de pacientes com câncer colorretal em uso de suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* após seis meses de seguimento: ensaio clínico aleatorizado e placebo-controlado. *Rev bras Coloproct* 2007; 27(2):130-38.

12. Fortes RC, Novaes MRCG. Efeitos da suplementação dietética com cogumelos *Agaricaceae* e outros fungos medicinais na terapia contra o câncer. *Rev Bras Cancerol* 2006; 52(4):363-71.
13. Hetland G, Johnson E, Lyberg T, Bernardshaws S, Tryggestad AMA, Grinde EtB. Effects of the medicinal mushroom *Agaricus blazei* Murril on immunity, infection and cancer. *Scandinavian Journal of Immunology* 2008; 68:363-70.
14. Hi EMB, Azevedo MRA, Bach EE, Ogata TRP. Efeito protetor do *Agaricus sylvaticus* em fígado de ratos do tipo wistar inoculado com pristane. *Saúde Coletiva* 2008; 5(21):76-79.
15. Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial para Coleta de Sangue Venoso. 1ª edição. São Paulo. 2005. p.01-76.
16. The Sixth Report of the Joint National Committee on prevention, detection, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med.* 1997; 157:2413-46.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2010: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: 17. 98p: il.
18. Diniz BSO, Lacerda-Filho A. Prevenção secundária do câncer colorretal em indivíduos assintomáticos de baixo risco. *Rev Med Minas Gerais* 2004; 14(1):46-52.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM: classificação de tumores malignos. 6. ed. Rio de Janeiro: 19. p.254.
20. Saad-Hossne R, Prado RG, Bakonyi Neto A, Lopes PS, Nascimento SM, Santos CRV, *et al.* Estudo retrospectivo de pacientes portadores de câncer colorretal atendidos na Faculdade de Medicina de Botucatu no período de 2000-2003. *Rev bras Coloproct.* 2005; 25(1):31-37.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Falando sobre câncer de intestino/ Instituto Nacional de Câncer. Sociedade Brasileira de Coloproctologia. Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn. Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva. Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva. Sociedade Brasileira de Cancerologia. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Rio de Janeiro: 21. 36p: il.
22. Gonzaga MLC, Bezerra DP, Alves APNN, Alencar NMN, Mesquita RO, Lima MW, *et al.* In vivo growth-inhibition of sarcoma 180 by an α -(1-4)-glucan- β -(1-6)-glucan-protein complex polysaccharide obtained from *Agaricus blazei* Murril. *J Nat Med* 2009; 63:32-40.

23. Singi G, Damasceno DD, Andréa EDD, Alexandre GMB, Singi MB, Alves LC, *et al.* Efeitos agudos da aplicação endovenosa do cogumelo-do-sol (*Agaricus blazei* Murril) sobre a pressão arterial média e a frequência cardíaca de ratos anestesiados. *Rev. Bras. Farmacogn.* 2006; 16(4):480-84.
24. Novaes MRCG, Novaes LCG, Melo AL, Recôva VL. Efeitos do cogumelo *Agaricus sylvaticus* no sistema hematopoético de ratos com tumor ascítico de Walker 256. *Rev Bras Cancerol* 2008; 54(2):147-52.
25. Hsu C-H, Liao Y-L, Lin S-C, Hwang K-C, Chou P. The mushroom *Agaricus blazei* Murril in combination with metformin and glicazide improves insulin resistance in type 2 diabetes: a randomized, Double-blinded, and placebo-controlled clinical trial. *J Altern Complement Med* 2007; 13(1):97-102.
26. Hwang H-J, Kim S-W, Lim J-M, Joo J-H, Kim H-O, Kim H-M, *et al.* Hypoglycemic effect of crude exopolysaccharides produced by a medicinal mushroom *Phellinus baumii* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sciences* 2005; 76:3069-80.
27. Behall AM, Schofield DJ, Hallfrisch JG, Liljeberg-Elmståhl HGM. Consumption of both resistant starch and β -glucan improves postprandial plasma glucose and insulin in women. *Diabetes Care* 2006; 29(5):976-81.
28. Catalani LA, Kang EMS, Dias MCG, Maculevicius J. Fibras alimentares. *Rev Bras Nutr Clin* 2003; 18(4):178-82.
29. Li H, Zhang M, Ma G. Hypolipidemic effect of the polysaccharide from *Pholiota nameko*. *Nutrition* 2009; 1-7.
30. Cheung PCK. Plasma and hepatic cholesterol levels and fecal neutral sterol excretion are altered in hamsters fed straw mushroom diets. *J Nutr* 1998; 128(9):1512-16.
31. Yang BK, Park JB, Song CH. Hypolipidemic effect of an exo-biopolymer produced from a submerged mycelial culture of *Hericium erinaceus*. *Biosci Biotechnol Biochem* 2003; 67(6):1292-98.
32. Percario S, Odorizzi VF, Souza DR, Pinhel MA, Gennari JL, Gennari MS, *et al.* Edible mushroom *Agaricus sylvaticus* can prevent the onset of atheroma plaques in hypercholesterolemia rabbits. *Cell Mol Biol* 2008; 17(54):1055-61.
33. Fukushima M, Ohashi T, Fujiwara Y, Sonoyama K, Nakano M. Cholesterol-lowering effects of maitake (*Grifola frondosa*) fiber, shiitake (*Lentinus edodes*) fiber, and enokitake (*Flammulina velutipes*) fiber in rats. *Exp Biol Med* 2001; 226(8):758-65.

34. Taveira VC, Novaes MRCG. Consumo de cogumelos na nutrição humana: uma revisão da literatura. *Com Ciências Saúde* 2007; 18(4):315-22.
35. Lai H-S, Lee J-C, Lee P-H, Wang S-T, Chen W-J. Plasma free amino acid profile in cancer patients. *Seminars in Cancer Biology* 2005; 15(4):267-76.
36. Novaes MRCG, Novaes LCG, Taveira VC. Pharmacological effects of *Agaricales* fungi: a review of evidence. *Rev. Cien. Med. Campinas* 2007; 16(2):87-95.
37. Park EJ, Ko G, Kim J, Sohn DH. Antifibrotic effects of a polysaccharide extracted from *Ganoderma lucidum*, glycyrrhizin, and pentoxifylline in rats with cirrhosis induced by biliary obstruction. *Biol Pharm Bull* 1997; 20(4):417-20.
38. Wang X, Zhao X, Li D, Lou Y-Q, Lin Z-B, Zhang G-L. Effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharide on CYP2E1, CYP1A2 and CYP3A activities in BCG-immune hepatic injury in rats. *Biol Pharm Bull* 2007; 30(9):1702-06.
39. Hsu C-H, Hwang K-C, Chiang Y-H, Chou P. The mushroom *Agaricus blazei* Murril extract normalizes liver function in patients with chronic hepatitis B. *J Altern Complement Med* 2008; 14(3):299-301.
40. Shi Y, Sun J, He H, Guo H, Zhang S. Hepatoprotective effects of *Ganoderma lucidum* peptides against D-galactosamine-induced liver injury in mice. *Journal of Ethnopharmacology* 2008; 117:415-19.
41. Hui TX, Guo LZ, Jing W, Ito H, Shimura K, Zhi WJ. Clinical observation on treatment of acute non lymphocytic leukemia with *Agaricus blazei* Murril. *Nutr Notebook* 1988; 886.
42. Jing W, Min MX, Zheng CR, Zhi WJ, Ito W, Shimura K. Observation on treatment effect of *Agaricus blazei* Murril against alimentary tract tumor. *Nutr Notebook* 1988; 866-82.
43. Chu KKW, Ho SSS, Chow AHL. *Coriolus versicolor*: a medicinal mushroom with promising immunotherapeutic values. *J Clin Pharmacol.* 2002; 42:976-84.
44. Wang HX, Ooi VE, Ng TB, Chiu KW, Chang ST. Hypotensive and vasorelaxing activities of a lectin from the edible mushroom *Tricholoma mongolicum*. *Pharmacol Toxicol* 1996; 79(6):318-23.
- 45.

ARTIGO 3 – ARTIGO ORIGINAL

**QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL
EM FASE PÓS-OPERATÓRIA APÓS SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA
COM FUNGOS *AGARICUS SYLVATICUS***

**LIFE QUALITY OF POSTSURGICAL PATIENTS WITH COLORECTAL
CANCER AFTER SUPPLEMENTED DIET WITH *AGARICUS SYLVATICUS*
FUNGUS**

**CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL CON
SUPLEMENTACIÓN DIETÉTICA CON HONGOS *AGARICUS SYLVATICUS***

Fortes RC, Recôva VL, Melo AL, Novaes MRCG

Nutrición Hospitalaria 2010; 25(4): 586-96.

Qualidade de vida de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória após suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus*

*Life quality of postsurgical patients with colorectal cancer after supplemented diet with *Agaricus sylvaticus* fungus*

*Calidad de vida en pacientes con cáncer colorrectal con suplementación dietética con hongos *Agaricus sylvaticus**

Fortes RC¹, Recôva VL², Melo AL², Novaes MRCG³

¹**Renata Costa Fortes** - Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires – Goiás/ Universidade Paulista – Distrito Federal (DF)/ Universidade de Brasília - DF.

Correspondência: Prof^a MSc Renata Costa Fortes. Endereço: QI 14. CJ J. CS 26. Guará 1 - DF. CEP: 71.015-100. E-mail: renatacfortes@yahoo.com.br. Telefone: (0xx61) 8101-8555.

²**Viviane Lacorte Recôva** - Faculdade de Medicina da Escola Superior em Ciências da Saúde do Distrito Federal (FEPECS/ESCS/SES/DF).

²**Andresa Lima Melo** - Faculdade de Medicina da Escola Superior em Ciências da Saúde do Distrito Federal (FEPECS/ESCS/SES/DF).

³**Maria Rita Carvalho Garbi Novaes** - Faculdade de Medicina da Escola Superior em Ciências da Saúde do Distrito Federal (FEPECS/ESCS/SES/DF) / Universidade de Brasília - DF.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Alternativas terapêuticas visando à melhoria da qualidade de vida com redução dos efeitos adversos medicamentosos têm sido o propósito de estudos que tentam comprovar os efeitos de fungos medicinais nas terapias coadjuvantes de pacientes com câncer.

OBJETIVO: O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto na qualidade de vida de pacientes no pós-operatório de câncer colorretal após suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus*, cultivados no Brasil.

METODOLOGIA: Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado realizado no Hospital de Base do Distrito Federal – Brasil, por seis meses. Amostra constituída de 56 pacientes (24 homens e 32 mulheres), estádios I, II e III, separados em grupos placebo e, suplementado com *Agaricus sylvaticus* (30mg/kg/dia). Para avaliar os indicadores de qualidade de vida, utilizou-se um formulário-padrão e uma anamnese dirigida-padrão. Os resultados foram analisados de forma qualitativa e descritiva, utilizando os programas Microsoft Excel 2003 e Epi Info 2004. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, Brasil.

RESULTADOS: Após seis meses de tratamento, observou-se, no grupo suplementado, aumento de adesão à prática de atividade física, melhora da disposição e do humor, redução das queixas de dores e das alterações do sono como insônia e noites mal dormidas, além de aumento do apetite e redução da constipação, diarreia, diarreia alternada com constipação, flatulência, retenção de flatos, pirose, plenitude pós-prandial, náuseas, distensão e dor abdominais, fatos não observados no grupo placebo.

CONCLUSÃO: Os resultados sugerem que a administração dietética suplementar com fungos *Agaricus sylvaticus* é capaz de melhorar a qualidade de vida de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória.

PALAVRAS-CHAVE: Fungos *Agaricus sylvaticus*, qualidade de vida, câncer colorretal, alterações metabólicas, alterações gastrintestinais.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Therapeutical alternatives, directed to improve life quality and reduce adverse effects of cancer treatment, have been the purpose of studies that try to prove the immunomodulator efficacy of medicinal fungi as coadjuvant for conventional therapies.

OBJECTIVE: The objective of this study was to evaluate the impact on the life quality of post-surgical patients with colorectal cancer after supplemented diet with *Agaricus sylvaticus* fungus cultivated in Brazil.

METHODS: Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial carried out at the Federal District Base Hospital – Brazil, for six months. Samples of 56 enrolled patients (24 men and 32 women), stadium phases I, II and III, separated as placebo and *Agaricus sylvaticus* (30mg/kg/day) supplemented groups. Form-standard and direct anamnesis-standard were used to evaluate indicators for life quality. The method of analysis was qualitative and descriptive, processed with Microsoft Excel 2003 and Epi Info 2004 programs. The protocol was approved by the Ethics Research Committee - Health Department - Federal District, Brazil.

RESULTS: After six months of treatment, the supplemented group had increased adhesion to physical activity; improved disposition and good mood; reduced complaints of pains and alterations of sleep such as insomnia and restless sleep; presenting more appetite, reduced constipation, diarrhea, alternate diarrhea/constipation, flatulence, flatus retention, pyrosis, postprandial fullness, nausea, abdominal distention and abdominal pain, facts not observed in the placebo group.

CONCLUSIONS: The results suggest that a dietary supplement with *Agaricus sylvaticus* fungus is capable of improving the life quality of patients with colorectal cancer in post-surgical phase.

KEYWORDS: *Agaricus sylvaticus* fungus, life quality, colorectal cancer, metabolic alterations, gastrointestinal alterations, psychological alterations.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Alternativas terapéuticas para mejorar la calidad de vida y reducir los efectos adversos de los medicamentos, han sido la propuesta de estudios que intentan probar los efectos de hongos medicinales en las terapias coadyuvantes de pacientes con cáncer.

OBJETIVOS: El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto en la calidad de vida de pacientes con cáncer colorrectal, en fase post-quirúrgica, que recibieron suplementación dietética de hongos *Agaricus sylvaticus* cultivados en Brasil.

MÉTODOS: Estudio clínico, aleatorizado, ciego, placebo-controlado desarrollado en el Hospital de Base del Distrito Federal, Brasil, durante el período de seis meses. Una muestra de 56 pacientes (24 varones y 32 mujeres), estadios I, II y III, separados en 2 grupos: placebo y con hongos *Agaricus sylvaticus* (30mg/kg/día). Patrones de prescripción y anamnesis fueron empleados para evaluar los indicadores de calidad de vida. El método de evaluación fue cualitativo y descriptivo, procesado en los programas: Microsoft Excel 2003 y Epi Info 2004. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Secretaria de Salud de Distrito Federal, Brasil.

RESULTADOS: Después de seis meses de tratamiento, el grupo con suplementación ha experimentado mayor adhesión a la actividad física, disposición, reducción de los dolores y disminución en las alteraciones en el sueño como el insomnio, mejora en el apetito, reducción en la constipación, flatulencia, pirosis, alteraciones gastrointestinales, náusea, distensión y dolores abdominales, resultados no observados en el grupo placebo.

CONCLUSIONES: Los resultados sugieren que la suplementación con hongos *Agaricus sylvaticus* fueron beneficiosos en la mejora de la calidad de vida en enfermos con cáncer colorrectal en el periodo post-quirúrgico.

PALABRAS CLAVES: *Agaricus sylvaticus* hongos, calidad de vida, cáncer colorrectal, alteraciones metabólicas, alteraciones gastrointestinales.

4.1 QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL EM FASE PÓS-OPERATÓRIA APÓS SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM FUNGOS *AGARICUS SYLVATICUS*

4.1.1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal representa nos Estados Unidos, em ambos os sexos, a terceira causa de incidência e mortalidade e, no Brasil, a quinta neoplasia mais diagnosticada e a quarta causa de óbitos¹.

A incidência de tumor maligno colorretal vem aumentando nos últimos anos, atingindo, predominantemente, indivíduos entre 50 e 70 anos, com possibilidades aumentadas de desenvolvimento a partir da quarta década de vida².

Atraso no diagnóstico, estadiamento da doença e agressividade tumoral são algumas explicações para a evolução desfavorável de pacientes com câncer colorretal, contribuindo para a piora na qualidade de vida dos mesmos³.

A qualidade de vida pode ser definida como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”⁴.

A busca de terapias que permitam melhorar a qualidade de vida de indivíduos com câncer, com o mínimo de efeitos colaterais, tem incentivado pesquisas que utilizam fitoterápicos, como fungos da família *Agaricaceae*, que apresentam efeitos estimuladores da resposta imunitária⁵⁻¹¹.

O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto na qualidade de vida de pacientes com câncer colorretal, em fase pós-operatória, após suplementação dietética com fungos da família *Agaricaceae*, cultivados no Brasil.

4.1.2 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1.2.1 Desenho do Estudo

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

4.1.2.2 Amostra

A amostra foi constituída de 56 pacientes (24 homens e 32 mulheres) com câncer colorretal, estádios I ($n = 12$), II ($n = 16$) e III ($n = 28$), separados em dois grupos: placebo e suplementado com fungos *Agaricus sylvaticus*. Foram incluídos no estudo: pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória, de três meses a dois anos de intervenção cirúrgica, idade superior a vinte anos; e excluídos: gestantes, lactantes, acamados, deficientes físicos, pacientes em uso de terapia alternativa, com outras doenças crônicas não-transmissíveis e em processo de metástase.

4.1.2.3 Extrato de *Agaricus sylvaticus*

O *Agaricus sylvaticus* foi descrito pela primeira vez na Suíça e possui ampla distribuição geográfica, ocorrendo naturalmente no Brasil. Sua identificação foi confirmada pelo especialista em fungos Dr. David N. Pegler do *Royal Botanic Gardens de London* cujo documento foi fornecido pelo Instituto de Botânica da Secretaria de Estado do Meio Ambiente de São Paulo em 10/11/1995.

O fungo *Agaricus sylvaticus*, família *Agaricaceae*, cujo nome popular é “Cogumelo do Sol”, foi obtido de um produtor da região de Tapiraí, interior do Estado de São Paulo. O extrato do fungo foi obtido por imersão do material desidratado em água quente por 30 minutos, liquidificado, peneirado e seco em dissecador. A composição química da solução final foi analisada pelo *Japan Food Research Laboratories Center* e revelou a presença de carboidratos (18.51g/100g), lipídeos

(0.04g/100g), ergosterol (624mg/100g), proteínas (4.99g/100g), aminoácidos (arginina-1.14%; lisina-1.23%; histidina-0.51%, fenilalanina-0.92%, tirosina-0.67%, leucina-1.43%, metionina-0.32%, valina-1.03%, alanina-1.28%, glicina-0.94%, prolina-0.95%, ácido glutâmico-3.93%, serina-0.96%, treonina-0.96%, ácido aspártico-1.81%, triptofano-0.32%, cisteína-0.25%) e micronutrientes em quantidades-traço.

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

4.1.2.4 Evolução Clínica

Os pacientes foram acompanhados por seis meses. Durante os três primeiros meses, as consultas eram quinzenais para a avaliação clínica e, nos últimos três meses, as consultas passaram a ser a cada 30 dias.

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

Todos os pacientes foram contactados pelos pesquisadores, semanalmente, via telefone, para esclarecimentos de dúvidas, verificação do uso adequado do cogumelo segundo as orientações e confirmação do agendamento, de tal forma a garantir maior adesão do paciente ao tratamento e controle sobre a continuidade no estudo.

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

4.1.2.5 Avaliação dos Indicadores da Qualidade de Vida

Utilizou-se um formulário-padrão e uma anamnese dirigida-padrão para avaliar alguns indicadores da qualidade de vida. O formulário foi aplicado no primeiro dia da consulta e, nas consultas posteriores, aplicou-se a anamnese dirigida. Ambos os instrumentos foram baseados no questionário WHOQOL-*brief* da Organização Mundial de Saúde e adaptado para o presente estudo. Toda a coleta de dados foi realizada por pesquisadores previamente treinados.

Os hábitos considerados como componentes do estilo de vida foram: sedentarismo, tabagismo, etilismo, alterações no sono, alterações na disposição, humor, dor, alterações gastrintestinais e alterações no apetite.

Quanto ao sedentarismo, foram considerados sedentários os pacientes que não apresentavam algum tipo de atividade física, pelo menos uma vez por semana por, no mínimo, 30 minutos.

O tabagismo foi definido como o hábito de fumar cigarros, charutos ou similares, independente do número e tipo consumidos. Os pacientes foram classificados como tabagistas (aqueles que possuíam o hábito de fumar por mais de um ano), ex-tabagistas (aqueles que deixaram o hábito de fumar há, no mínimo, um ano) e não-tabagistas (aqueles pacientes que nunca fumaram).

O etilismo foi definido como consumo regular de bebidas alcoólicas independente do tipo, da quantidade e da frequência. Os pacientes foram caracterizados como etilistas (aqueles que ingeriam qualquer tipo de bebida alcoólica) e não-etilistas (aqueles que deixaram o hábito de ingerir bebidas alcoólicas há, no mínimo, um ano ou que nunca tiveram esse hábito).

Com relação às alterações no sono e à disposição, os pacientes foram avaliados de acordo com a presença de insônia e noites mal dormidas e, classificados em bem dispostos e cansados/fadigados, respectivamente.

Todos os pacientes foram avaliados, por meio de imagens simbólicas, em feliz/satisfeito, nem feliz nem satisfeito, infeliz/insatisfeito para classificação do humor e, quanto à presença de queixas de dores, as mesmas foram classificadas em cefaléia, dor retal, dor abdominal, dor no local da cirurgia e outras.

As alterações gastrintestinais avaliadas foram: constipação, diarreia, diarreia alternada com constipação, flatulência, retenção de flatos, distensão abdominal, pirose, plenitude pós-prandial,

náuseas, disfagia, odinofagia, eructação, regurgitação, vômitos e dor abdominal. Alterações no apetite (aumentado, reduzido ou inalterado) também foram investigadas.

Todos os indicadores de qualidade de vida foram avaliados em três momentos distintos: antes do início do tratamento, com três meses e, após seis meses, exceto para o humor cujos dados foram analisados no início e fim da pesquisa.

4.1.2.6 Análise Estatística

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

4.1.3 RESULTADOS

Após seis meses de acompanhamento no Ambulatório de Proctologia do Hospital de Base do Distrito Federal, 56 pacientes com câncer colorretal concluíram o estudo, sendo 32 mulheres (57.1%) e 24 homens (42.9%), separados em grupos placebo e *Agaricus sylvaticus* (Tabela I).

Os pacientes do grupo placebo ($n = 28$) tinham idade média de 59.14 ± 12.95 anos. Com relação ao gênero, 57.1% ($n = 16$) eram do sexo feminino, e 42.9% ($n = 12$) do sexo masculino. Os pacientes do grupo suplementado com *Agaricus sylvaticus* ($n = 28$) tinham idade média de 56.34 ± 15.53 anos. Quanto o gênero, 57.1% ($n = 16$) eram do sexo feminino, e 42.9% ($n = 12$) do sexo masculino.

Em relação à faixa etária, 46.43% ($n = 13$) dos pacientes do grupo placebo possuíam idade superior a 45 e inferior a 60 anos; 42.86% ($n = 12$) apresentaram idade entre 60 e 80 anos e, apenas 10.71% ($n = 03$) estiveram na faixa entre 30 e 45 anos, não existindo indivíduos com menos de 30 anos (Tabela I). No grupo suplementado, 46.43% ($n = 13$) dos pacientes apresentaram faixa etária superior a 60 e inferior a 80 anos; 35.71% ($n = 10$), entre 45 e 60 anos; 10.71% ($n = 03$), idade inferior a 30 anos e somente 7.14% ($n = 02$) apresentaram idade entre 30 e 45 anos (Tabela I).

Quanto ao estadiamento, 50.00% ($n = 14$) dos indivíduos de cada grupo pertenciam ao estágio III. No estágio II, havia 35.71% ($n = 10$) de pacientes do grupo placebo e 21.43% ($n = 06$) do grupo que recebeu *Agaricus sylvaticus*. No estágio I, 14.29% ($n = 04$) pertenciam ao grupo placebo e, 28.57% ($n = 08$) ao grupo suplementado (Tabela I).

Observou-se, em ambos os grupos, que 7.14% ($n = 02$) dos pacientes eram tabagistas. No grupo placebo, 17.86% ($n = 05$) eram ex-tabagistas e 75.00% ($n = 21$) nunca fumaram. No grupo suplementado, 28.57% ($n = 08$) eram ex-tabagistas e 64.29% ($n = 18$) referiram nunca terem fumado (Tabela I).

Tabela I. Características da população estudada, $n = 56$.

Características	Grupos			
	Placebo ($n = 28$)		<i>Agaricus sylvaticus</i> ($n = 28$)	
	n	Fp*	n	Fp*
Sexo				
Feminino	16	57.10%	16	57.10%
Masculino	12	42.90%	12	42.90%
Faixa etária				
< 30 anos	00	0.00%	03	10.71%
≥ 30 e < 45 anos	03	10.71%	02	7.14%
≥ 45 e < 60 anos	13	46.43%	10	35.71%
≥ 60 e < 80 anos	12	42.86%	13	46.43%
Estadiamento				
Estádio I	04	14.29%	08	28.57%
Estádio II	10	35.71%	06	21.43%
Estádio III	14	50.00%	14	50.00%
Tabagismo				
Nunca fumou	21	75.00%	18	64.29%
Ex-tabagista	05	17.86%	08	28.57%
Tabagista	02	7.14%	02	7.14%
Ingestão de bebida alcoólica				
Não-etilista	25	89.29%	23	82.14%
Etilista	03	10.71%	05	17.86%
Prática de atividade física				
Não-sedentário	02	7.14%	02	7.14%
Sedentário	26	92.86%	26	92.86%

*Fp = Frequência percentual.

Em relação ao etilismo, 17.86% ($n = 05$) dos pacientes suplementados com *Agaricus sylvaticus* referiram ingestão de bebidas alcoólicas, enquanto no grupo placebo esse número alcançou 10.71% ($n = 03$) (Tabela I).

7.14% ($n = 02$) dos pacientes de ambos os grupos praticavam alguma atividade física (Tabela I). Após seis meses de tratamento, observou-se aumento no número de pacientes que praticavam atividade física para 21.43% ($n = 06$) e, 35.71% ($n = 10$) nos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus*, respectivamente (Tabela II).

Ao longo do tratamento, averiguou-se diminuição da disposição, no grupo placebo, de 85.71% ($n = 24$) para 78.57% ($n = 22$) e, 64.29% ($n = 18$), após três e seis meses, respectivamente, com conseqüente aumento do cansaço/fadiga (Tabela II). O contrário foi observado no grupo suplementado, onde a disposição aumentou de 67.86% ($n = 19$) para 85.71% ($n = 24$) após três meses, mantendo esses valores ao final do tratamento (Tabela II).

Entre os pacientes do grupo placebo, 14.29% ($n = 04$) referiram dormir mal no início do tratamento e 10.71% ($n = 03$) relataram o mesmo após seis meses (Tabela II). No grupo *Agaricus sylvaticus*, 7.14% ($n = 02$) apresentaram essa queixa no início do tratamento, enquanto 3.57% ($n = 01$) apresentaram-na ao final da suplementação (Tabela II).

Insônia foi relatada por 7.14% ($n = 02$) dos pacientes do grupo placebo e por 10.71% ($n = 03$) do grupo suplementado no início do acompanhamento (Tabela II). Após seis meses, observou-se que 28.57% ($n = 08$) e, 7.14% ($n = 02$) dos pacientes dos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus* permaneceram com insônia, respectivamente (Tabela II).

Em relação ao humor, averiguou-se, no grupo placebo, que 64.29% ($n = 18$) dos pacientes iniciaram o estudo sentindo-se felizes/satisfeitos e, 35.71% ($n = 10$) nem felizes/nem satisfeitos. No grupo *Agaricus sylvaticus*, 60.71% ($n = 17$) iniciaram o estudo sentindo-se felizes/satisfeitos e, 39.29% ($n = 11$) nem felizes/nem satisfeitos. Em ambos os grupos nenhum paciente relatou sentimento inicial de infelicidade/insatisfação (Tabela II).

Após seis meses de tratamento, os resultados observados foram os seguintes: dos 64.29% ($n = 18$) dos pacientes do grupo placebo que apresentaram sentimento inicial de felicidade/satisfação, 16.67% ($n = 03$) evoluíram para infelicidade/insatisfação, 27.78% ($n = 05$) para indiferença (nem felizes/nem satisfeitos) e 55.55% ($n = 10$) permaneceram com o mesmo humor inicial. No grupo *Agaricus sylvaticus*, dos 60.71% ($n = 17$) dos pacientes felizes/satisfeitos, 88.24% ($n = 15$)

permaneceram com o mesmo humor inicial e apenas 11.76% ($n = 02$) evoluíram para indiferença (Tabela II).

Tabela II. Principais alterações apresentadas pelos grupos estudados ($n = 56$).

Alterações	Placebo ($n = 28$)						<i>Agaricus sylvaticus</i> ($n = 28$)					
	Inicial		Três meses		Seis meses		Inicial		Três meses		Seis meses	
	<i>n</i>	Fp*	<i>n</i>	Fp*	<i>n</i>	Fp*	<i>n</i>	Fp*	<i>n</i>	Fp*	<i>n</i>	Fp*
Apetite												
Aumentado	05	17.86%	09	32.14%	02	7.14%	03	10.71%	08	28.57%	09	32.14%
Diminuído	03	10.71%	06	21.43%	10	35.71%	02	7.14%	05	17.86%	04	14.29%
Sem alterações	20	71.43%	13	46.43%	16	57.14%	23	82.14%	15	53.57%	15	53.57%
Sono												
Dorme mal	04	14.29%	06	21.43%	03	10.71%	02	7.14%	02	7.14%	01	3.57%
Insônia	02	7.14%	04	14.29%	08	28.57%	03	10.71%	03	10.71%	02	7.14%
Sem alterações	22	78.57%	18	64.29%	17	60.71%	23	82.14%	23	82.14%	25	89.29%
Disposição												
Bem disposto	24	85.71%	22	78.57%	18	64.29%	19	67.86%	24	85.71%	24	85.71%
Cansaço/fadiga	04	14.29%	06	21.43%	10	35.71%	09	32.14%	04	14.29%	04	14.29%
Humor												
Feliz/ satisfeito	18	64.29%	----	----	12	42.86%	17	60.71%	----	----	24	85.71%
Nem feliz nem triste	10	35.71%	----	----	10	35.71%	11	39.29%	----	----	04	14.29%
Infeliz/ insatisfeito	00	00.00%	----	----	06	21.43%	00	00.00%	----	----	00	00.00%
Constipação												
Não	20	71.43%	18	64.29%	21	75.00%	17	60.71%	23	82.14%	24	85.71%
Sim	08	28.57%	10	35.71%	07	25.00%	11	39.29%	05	17.86%	04	14.29%
Diarréia												
Não	22	78.57%	21	75.00%	23	82.14%	19	67.86%	26	92.86%	27	96.43%
Sim	06	21.43%	07	25.00%	05	17.86%	09	32.14%	02	7.14%	01	3.57%
Diarréia alternada com constipação												
Não	26	92.86%	25	89.29%	25	89.29%	27	96.43%	27	96.43%	28	100.00%
Sim	02	7.14%	03	10.71%	03	10.71%	01	3.57%	01	3.57%	00	0.00%
Flatulência												
Aumentada	11	39.29%	07	25.00%	13	46.43%	11	39.29%	04	14.29%	06	21.43%
Diminuída	00	0.00%	03	10.71%	01	3.57%	00	0.00%	07	25.00%	05	17.86%
Sem alterações	17	60.71%	18	64.29%	14	50.00%	17	60.71%	17	60.71%	17	60.71%
Retenção de flatos												
Aumentada	04	14.29%	03	10.71%	02	7.14%	03	10.71%	01	3.57%	01	3.57%
Diminuída	00	0.00%	01	3.57%	02	7.14%	00	0.00%	01	3.57%	03	10.71%
Sem alterações	24	85.71%	24	85.71%	24	85.71%	25	89.29%	26	92.86%	24	85.71%
Prática de atividade física												
Sedentário	26	92.86%	23	82.14%	22	78.57%	26	92.86%	22	78.57%	18	64.29%
Não-sedentário	02	7.14%	05	17.86%	06	21.43%	02	7.14%	06	21.43%	10	35.71%

Fp* = Frequência percentual.

Em relação aos 35.71% ($n = 10$) dos pacientes do grupo placebo que iniciaram o estudo sentindo-se nem felizes/nem satisfeitos, 30.00% ($n = 03$) evoluíram para infelicidade/insatisfação, 50.00% ($n = 05$) permaneceram com o mesmo humor inicial e somente 20.00% ($n = 02$) evoluíram para felicidade/satisfação. Ao passo que, no grupo *Agaricus sylvaticus*, de 39.29% ($n = 11$) dos

pacientes que iniciaram o estudo com sentimento de indiferença, 81.82% ($n = 09$) evoluíram para felicidade/satisfação e apenas 18.18% ($n = 10$) não alteraram o humor (Tabela II).

Quanto à dor, no início do tratamento, 64.29% ($n = 18$) dos pacientes do grupo placebo e 42.86% ($n = 12$) do grupo *Agaricus sylvaticus* queixaram-se de algum tipo de dor. Após seis meses, houve aumento dessa queixa para 71.43% ($n = 20$) entre os pacientes do grupo placebo e uma redução para 32.14% ($n = 09$) no grupo suplementado.

Quando as queixas de dores foram analisadas separadamente, observou-se, no grupo *Agaricus sylvaticus*, redução das dores retal, de 7.14% ($n = 02$) para 3.57% ($n = 01$), abdominal, de 14.29% ($n = 04$) para 7.14% ($n = 02$), e outras, de 21.43% ($n = 06$) para 14.29% ($n = 04$), após seis meses de suplementação. Ao passo que, no grupo placebo, observou-se aumento das mesmas, exceto da dor retal que permaneceu inalterada. Em relação à cefaléia, observou-se que a mesma aumentou nos dois grupos: de 3.57% ($n = 01$) para 17.86% ($n = 05$), no início e após seis meses, respectivamente, no grupo placebo e, de 3.57% ($n = 01$) para 10.71% ($n = 03$), no grupo *Agaricus sylvaticus* (Figura 1).

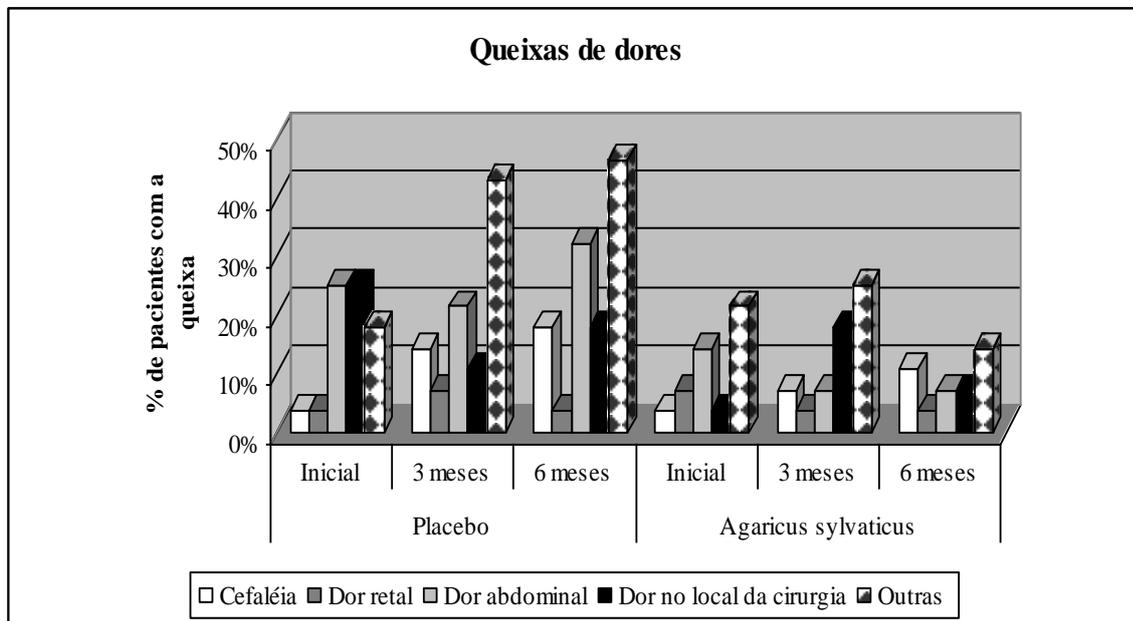


Figura 1. Dores relatadas pelos pacientes nos grupos estudados ($n = 56$).

Um aumento do apetite foi relatado por 17.86% ($n = 05$) dos pacientes do grupo placebo e 10.71% ($n = 03$) dos pacientes do grupo suplementado no início do tratamento. Com três meses de acompanhamento, tal aumento foi referido por um número maior de indivíduos: 32.14% ($n = 09$) do grupo placebo e, 28.57% ($n = 08$) do grupo *Agaricus sylvaticus* (Tabela II). Após seis meses, apenas 7.14% ($n = 02$) dos pacientes que pertenciam ao grupo placebo referiram permanência do aumento de apetite, enquanto tal evento foi relatado por um maior número (32.14%, $n = 09$) de pacientes do grupo suplementado (Tabela II).

Redução do apetite foi citada por um número crescente de pacientes do grupo placebo: 10.71% ($n = 03$), 21.43% ($n = 06$) e, 35.71% ($n = 10$) no início, com três meses e após seis meses de tratamento, respectivamente (Tabela II). Tal redução foi aparentemente mais branda no grupo *Agaricus sylvaticus*, já que, no início, 7.14% ($n = 02$) queixaram-se de diminuição do apetite, com três meses 17.86% ($n = 05$) e após seis meses 14.29% ($n = 04$) (Tabela II). Após seis meses, 57.14% ($n = 16$) dos pacientes do grupo placebo negaram qualquer alteração no apetite, enquanto o mesmo foi relatado por 53.57% ($n = 15$) dos indivíduos pertencentes ao grupo *Agaricus sylvaticus* (Tabela II).

No início do tratamento, 28.57% ($n = 08$) dos pacientes do grupo placebo e 39.29% ($n = 11$) do grupo *Agaricus sylvaticus* queixaram-se de constipação. Aos três meses, 35.71% ($n = 10$) pacientes que pertenciam ao grupo placebo e 17.86% ($n = 05$) ao grupo suplementado mantiveram essa queixa. Ao final do tratamento, 25.00% ($n = 07$) do grupo placebo permaneceram constipados, enquanto no grupo *Agaricus sylvaticus*, apenas 14.29% ($n = 04$), evidenciando aparente melhora no segundo (Tabela II).

Diarréia foi relatada por 21.43% ($n = 06$) dos pacientes do grupo placebo e por 32.14% ($n = 09$) dos pacientes do grupo *Agaricus sylvaticus* no início do acompanhamento. Aos três meses e após seis meses, houve aumento para 25.00% ($n = 07$) e redução para 17.86% ($n = 05$), respectivamente, no grupo placebo e, redução para 7.14% ($n = 02$) e, 3.57% ($n = 01$), respectivamente, no grupo suplementado (Tabela II).

No começo do tratamento, 7.14% ($n = 02$) dos indivíduos do grupo placebo apresentaram diarréia alternada com constipação, ocorrendo um aumento desse evento para 10.71% ($n = 03$) após seis meses. No grupo *Agaricus sylvaticus*, havia 3.57% ($n = 01$) dos pacientes com os mesmos sintomas, fato que deixou de existir nesse grupo após seis meses de suplementação (Tabela II).

Em relação à queixa de flatulência, os seguintes resultados foram observados após seis meses de acompanhamento: 50.00% ($n = 14$) dos indivíduos do grupo placebo negaram alterações na flatulência, assim como 60.71% ($n = 17$) do grupo suplementado. Os outros 50.00% ($n = 14$) pertencentes ao grupo placebo referiram aumento da flatulência após seis meses de 39.29% ($n = 11$) para 46.43% ($n = 13$), enquanto no grupo *Agaricus sylvaticus* houve redução da mesma de 39.29% ($n = 11$) para 21.43% ($n = 06$) (Tabela II).

Entre os pacientes do grupo placebo, 85.71% ($n = 24$) negaram alterações quanto à retenção de flatos durante todo o período de acompanhamento. Do restante, metade referiu aumento e a outra metade redução dessa retenção após seis meses. No grupo *Agaricus sylvaticus*, observou-se redução dessa queixa de 10.71% ($n = 03$) no início do tratamento para 3.57% ($n = 01$) ao final (Tabela II).

Distensão abdominal foi referida por 25.00% ($n = 07$) dos pacientes pertencentes ao grupo placebo e por 21.43% ($n = 06$) dos que compunham o grupo suplementado. Aos três meses de acompanhamento, esse número reduziu para 21.43% ($n = 06$) no grupo placebo e, para 7.14% ($n = 02$) no grupo *Agaricus sylvaticus*. Ao final do tratamento, o grupo placebo apresentava o mesmo número de pacientes com queixa aos três meses, enquanto o grupo *Agaricus sylvaticus* apresentava apenas 3.57% ($n = 01$) dos pacientes com essa queixa (Figura 2).

Quanto aos sintomas de pirose, plenitude pós-prandial e náuseas, não foram averiguadas redução das mesmas, no grupo placebo, após seis meses de acompanhamento. No grupo *Agaricus sylvaticus*, observou-se melhora aparente em todos os aspectos ao final da suplementação (Figura 3).

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

4.1.4 DISCUSSÃO

No presente estudo, 57.1% dos pacientes pertenciam ao sexo feminino e, 42.9% ao sexo masculino. Esses dados corroboram com as estimativas do Instituto Nacional de Câncer que apontam predominância de câncer colorretal no sexo feminino comparado ao sexo masculino².

A idade média dos pacientes dos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus* foi de 59.14 ± 12.95 anos e 56.34 ± 15.53 anos, respectivamente. Tais resultados são confirmados pela literatura que indica maior incidência de câncer colorretal na faixa etária entre 50 e 70 anos com possibilidades aumentadas de desenvolvimento a partir da quarta década de vida².

Com relação ao estadiamento, 50.00% dos pacientes dos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus* pertenciam ao estágio III, tanto pelo sistema TNM (tumor primário, linfonodo regional e metástase à distância) quanto pelo sistema de classificação de Dukes para tumores malignos da União Internacional contra o Câncer (UICC)^{12,13}. Resultados similares foram encontrados no estudo de Saad-Hossne *et al*¹⁴, demonstrando retardo do diagnóstico na maioria dos pacientes, o que pode comprometer significativamente o prognóstico dos mesmos.

Observou-se, em ambos os grupos, que 7.14% dos pacientes eram tabagistas. Eram ex-tabagistas 17.86% e 28.57% dos pacientes pertencentes aos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus*, respectivamente. Quanto à ingestão de bebidas alcoólicas, 10.71% dos pacientes do grupo placebo e 17.86% do grupo *Agaricus sylvaticus* referiram fazer uso da mesma.

Evidências científicas comprovam que a exposição ao cigarro pode aumentar o risco do desenvolvimento de câncer colorretal. Similarmente, em indivíduos que consomem bebidas alcoólicas excessivamente, observa-se um risco duas vezes maior no desenvolvimento dessa neoplasia comparado com indivíduos não-etilistas¹.

Neste estudo, apenas 7.14% dos pacientes pertencentes aos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus* praticavam alguma atividade física antes do início do tratamento. Após seis meses, observou-se aumento da prática de atividade física, em ambos os grupos, porém com maior percentual no grupo suplementado.

Estudos demonstram que um dos fatores mais reconhecidos como associado ao aumento no risco de desenvolvimento de câncer colorretal é o baixo nível de atividade física¹, sendo que a sua

prática regular pode reduzir esse risco em até 50%. O provável mecanismo relacionado a esse efeito inclui: diminuição do tempo de trânsito intestinal, redução do contato de carcinógenos com as células intestinais, melhora dos níveis de prostaglandinas, modificação do metabolismo dos ácidos biliares e melhora do sistema imunológico¹⁵.

Na qualidade de vida, entre outros aspectos, está incluída a fadiga como falta de motivação. A fadiga é altamente prevalente e é um sintoma debilitante e crônico em pacientes com câncer, sendo observada nesta população durante e após o tratamento adjuvante^{16,17}.

Pacientes com câncer frequentemente apresentam náuseas, vômitos, diarreia, apetite reduzido e involuntária perda de peso, acrescidos de outros sintomas como dor e fadiga. Esses sintomas geralmente influenciam no desenvolvimento das atividades habituais como trabalhar, ter atividades de lazer, preparar as refeições, disposição física para interagir na sociedade, afetando significativamente os indicadores de qualidade de vida¹⁸.

Redução da disposição também foi observada no grupo placebo com consequente aumento do cansaço/fadiga durante todo o período de acompanhamento. Resultados inversos foram encontrados no grupo *Agaricus sylvaticus* com aumento da disposição e redução do cansaço/fadiga após três meses de suplementação, mantendo-se esses resultados até o final do tratamento.

Evidências científicas demonstram que a fadiga pode persistir por meses ou anos após completar o tratamento com sucesso em uma minoria de pacientes. A fadiga no câncer é multifatorial e alguns mecanismos promissores têm sido identificados, incluindo distúrbios do sono, estresse psicológico, dor, entre outros sintomas, podendo envolver de forma severa os domínios mental, físico e emocional^{19,20}.

Observou-se, neste estudo, no grupo *Agaricus sylvaticus*, redução da insônia e do hábito de dormir mal após seis meses de suplementação. Esses resultados não foram encontrados no grupo placebo.

A progressão do câncer e dos sintomas associados está intimamente relacionada a quadros depressivos, podendo refletir em aumento do prejuízo funcional com conseqüente piora da qualidade de vida. Tristeza, raiva, ansiedade e angústia são respostas emocionais negativas frequentemente observadas em pacientes com câncer que, quando intensas e duradouras, podem culminar com o diagnóstico de depressão²⁰.

Pesquisas científicas têm demonstrado que pacientes deprimidos apresentam um risco três vezes maior de não-adesão ao tratamento quando comparados com indivíduos isentos de sintomas depressivos²⁰. O diagnóstico de depressão em pacientes com câncer se baseia em sintomas como desânimo, insônia, dificuldade de cooperar com o tratamento, sentimentos de menos-valia, culpa e morte, perda da esperança, falta de prazer e de apego pela vida, devendo ser detectado o mais precocemente possível²¹.

No presente estudo, observou-se, no grupo *Agaricus sylvaticus*, uma melhora no estado do humor de felicidade/satisfação com conseqüente redução do sentimento de indiferença, após seis meses de suplementação. Esses resultados não foram encontrados no grupo placebo que apresentou redução do sentimento de felicidade/satisfação e aumento de infelicidade/insatisfação.

Estudos evidenciam, em pacientes com câncer, que os sintomas depressivos podem ocorrer devido a diversos fatores como falta de regulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e do eixo tireoideano, oscilações na função imune das células *Natural Killer* (NK), redução da secreção do hormônio de crescimento, alteração do ritmo circadiano, presença de alterações metabólicas, além do uso de medicações específicas como corticóides, tamoxifeno e interferon-alfa (INF- α). A ativação de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6) também são capazes de induzir modificações na função neuronal e promover ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal²⁰.

O câncer está frequentemente associado à dor que, por sua vez, afeta a afetividade, a função, o apetite, o sono, provoca depressão, além de aumentar o risco de suicídio. Pacientes com câncer podem apresentar associação de dores crônicas e distúrbios afetivos. 58% a 80% dos pacientes adultos oncológicos internados sofrem de dor, sendo que as dores moderadas e intensas estão presentes em 30% a 40% nos estágios intermediários e, cerca de, 87% nas fases mais avançadas²².

Em 64.29% dos pacientes do grupo placebo e, 42.86% dos pacientes pertencentes ao grupo *Agaricus sylvaticus*, queixas de dores antes do início do tratamento foram referidas. Após seis meses, observou-se aumento dessa queixa para 71.43% no grupo placebo e redução para 32.14% no grupo suplementado.

Ao analisar as queixas de dores separadamente, observou-se, no grupo *Agaricus sylvaticus*, redução das dores retal, abdominal e outras, após seis meses de suplementação. Ao passo que, no grupo placebo, observou-se aumento das mesmas, exceto da dor retal que permaneceu inalterada

neste período. A cefaléia aumentou em ambos os grupos durante todo o período de acompanhamento, sendo este aumento maior no grupo placebo.

Um estudo comprovou que a administração parenteral de proteoglicanas extraídas de fungos medicinais aliada à quimioterapia foi capaz de prolongar o tempo de sobrevivência, restaurar os parâmetros imunológicos e melhorar a qualidade de vida de pacientes com câncer de cólon e outros carcinomas em comparação aos pacientes tratados apenas com quimioterapia²³.

Outro estudo demonstrou que a suplementação dietética de fungos *Agaricus sylvaticus* em pacientes com câncer colorretal em tratamento quimioterápico por um período de três meses foi capaz de promover melhora na disposição em 55% dos sujeitos, ausência de alterações em 36% e, apenas 9% referiram desânimo. No grupo placebo, estas alterações não foram observadas onde 28% dos pacientes apresentaram tontura, 27%, dores, 18%, insônia, 9%, fraqueza e, 18%, ausência de alterações⁹.

No início do tratamento, um aumento do apetite foi referido por 17.86% dos pacientes do grupo placebo e 10.71% dos pacientes do grupo *Agaricus sylvaticus*. Após seis meses, apenas 7.14% dos pacientes do grupo placebo referiram permanência do aumento de apetite, enquanto no grupo suplementado houve um aumento desse evento para 32.14%. Simultaneamente, a redução do apetite foi crescente nos pacientes de ambos os grupos, porém menos intensamente no grupo suplementado, evidenciando novamente o possível efeito bioativo do fungo *Agaricus sylvaticus*.

Um dos sintomas mais comuns que acomete os pacientes oncológicos é a falta de apetite, podendo culminar com a anorexia. A anorexia afeta, cerca de, 40% dos pacientes com câncer, no momento do diagnóstico, e em mais de dois terços dos pacientes nos estádios mais avançados. Ela constitui a principal causa de ingestão alimentar deficitária decorrente de efeitos tumorais ou causas mecânicas que induzem à progressiva inanição com consequente comprometimento do estado nutricional e do perfil imunológico, podendo culminar com a caquexia²². As principais citocinas envolvidas na gênese da caquexia incluem: TNF- α (fator de necrose tumoral alfa), IL-1, IL-2 (interleucina 2), IL-6, IFN- γ (interferon gama), fator inibitório de leucemia (fator D) e prostaglandina E (PGE₂)⁵⁻⁷.

Pacientes oncológicos reclamam da capacidade reduzida de se alimentarem devido, principalmente, à digestão e esvaziamento gástrico retardados, resultantes de produção reduzida de secreções digestivas, atrofia das mucosas gastrintestinal e gástrica muscular²². Outros fatores comumente presentes nos pacientes com neoplasias malignas também são capazes de influenciar de

forma significativa no aparecimento da anorexia, tais como: disfagia, odinofagia, náuseas, ansiedade, medo de vomitar, depressão, desidratação, constipação, plenitude gástrica, entre outros^{18,21,22,24}.

Outros estudos têm demonstrado que a administração de polissacarídeos extraídos de fungos medicinais é capaz de promover melhora significativa do apetite, além de reduzir a fadiga e estabilizar os parâmetros hematopoiéticos²³. Acredita-se que a principal substância que responde pelos atributos funcionais dos fungos medicinais é a β -glucana. As β -glucanas atuam no organismo humano por meio do aumento das funções imunológicas, da estimulação de células NK, linfócitos T, linfócitos B e células complementares, do aumento no número 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 câncer⁵⁻⁷.

No início do estudo, 28.57% e, 39.29% dos pacientes dos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus*, respectivamente, referiram constipação. Após seis meses, apenas 14.29% dos pacientes do grupo suplementado permaneceram constipados. Esses resultados não foram observados no grupo placebo, inferindo novamente sobre o efeito bioativo do fungo *Agaricus sylvaticus*.

A constipação é um sintoma comum em pacientes oncológicos devido à síndrome de anorexia-caquexia, e sua frequência está mais elevada nos pacientes com doença avançada e em uso de drogas para tratamento da dor²⁶. Diversos fatores, além da dor e da terapia medicamentosa, contribuem para a lentificação da motilidade intestinal, tais como: redução do conteúdo intestinal pelo jejum para exames, cirurgias, inadequação dietética, distúrbios metabólicos e emocionais. A constipação quando prolongada pode desencadear diversas manifestações como cólicas, náuseas, vômitos, comprometimento respiratório por elevação do diafragma, cefaléia, deiscência de suturas, entre outros²². As dificuldades e os desconfortos que ocorrem em decorrência da constipação podem estar associados à sensação de esvaziamento retal incompleto, acompanhado de dor abdominal, flatulência, distensão abdominal e anorexia²⁶.

21.43% e, 32.14% dos pacientes pertencentes aos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus*, respectivamente, relataram diarreia no início do acompanhamento. Durante todo o período de tratamento, observou-se, no grupo *Agaricus sylvaticus*, redução dos episódios diarreicos. Esses resultados não foram encontrados no grupo placebo.

Os pacientes diagnosticados com neoplasias malignas passam por períodos constantes de ansiedade e angústia em que podem apresentar não apenas a redução do apetite, mas diversos

sintomas decorrentes dos eventos estressantes e traumáticos. Dentre os principais sintomas de ansiedade, destacam-se preocupação e fadiga excessivas, dores, tonturas, náuseas, desconforto abdominal e, principalmente, diarreia²¹.

Observou-se, no grupo placebo, aumento de pacientes que referiram apresentar diarreia alternada com constipação após seis meses de acompanhamento. Estes resultados não foram observados no grupo *Agaricus sylvaticus*, uma vez que houve inexistência de relatos desse sintoma após seis meses de suplementação.

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, têm demonstrado que a suplementação dietética de fungos *Agaricus sylvaticus* em pacientes no pós-operatório de câncer colorretal tratados com quimioterapia é capaz de promover melhora significativa dos distúrbios gastrointestinais por meio da melhora tanto dos episódios diarreicos quanto da constipação comparado ao grupo placebo⁸.

Além das β -D-glucanas, os fungos medicinais possuem quantidades apreciáveis de outras fibras⁵⁻⁷. Os benefícios gastrointestinais reconhecidos pelo uso das fibras alimentares são notórios, uma vez que as fibras não sofrem atuação das enzimas digestivas e, pela fermentação de bactérias colônicas, formam ácidos graxos de cadeia curta, 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 microbiota intestinal, além de promoverem efeito laxativo ocasionado pelas fibras insolúveis^{26,27}.

Em relação às queixas de flatulência, retenção de flatos e distensão abdominal averiguou-se, no grupo suplementado, redução das mesmas, após seis meses de suplementação. Esses resultados não foram observados no grupo placebo, demonstrando o imprescindível papel imunomodulador do fungo *Agaricus sylvaticus*.

Flatulência, retenção de flatos e distensão abdominal podem estar presentes como consequência da constipação^{24,26}. Os fungos medicinais são capazes de promover alívio desses sintomas por meio dos efeitos benéficos proporcionados pelas fibras sobre a microbiota intestinal.

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

Outras manifestações que podem ser desencadeadas pelos distúrbios intestinais como constipação incluem náuseas, cólicas, vômitos, dentre outros²². Alterações no estado emocional também podem culminar com diversos distúrbios epigástricos, podendo persistir durante dias e/ou durante a maior parte do dia²¹.

Os desconfortos que ocorrem em detrimento da constipação podem estar associados à dor abdominal^{24,26}, sintoma comumente encontrado em pacientes com câncer colorretal, explicando em parte, os efeitos observados no grupo suplementado.

Estudos clínicos têm demonstrado que os polissacarídeos presentes nos fungos medicinais são capazes de aliviar as reações tóxicas ocasionadas pelas drogas antineoplásicas, inibir a síntese protéica de células neoplásicas, normalizar a função intestinal, atuar benéficamente no metabolismo lipídico, promover alívio dos sintomas presentes nos pacientes oncológicos, estimular os sistemas imunológico e hematológico, aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida de pacientes com câncer, dentre outros efeitos imunomoduladores^{5-10,29}.

No presente estudo, observou-se, no grupo suplementado, melhoria de praticamente todos os indicadores avaliados, principalmente quando comparados com o grupo placebo, demonstrando a possível presença de substâncias bioativas no fungo *Agaricus sylvaticus* capazes de melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Estudos evidenciam a capacidade das proteoglicanas extraídas de fungos medicinais agirem por meio do aumento significativo da sobrevida de pacientes com diversos tipos de câncer, incluindo o colorretal, além de melhorar a qualidade de vida e promover alívio dos sintomas em 70% a 97% dos pacientes com neoplasias malignas^{6,25,30}. Acredita-se que o provável mecanismo de ação está relacionado à estimulação das funções imunológicas, da atividade fagocitária dos macrófagos e melhoria das funções do sistema retículo-endotelial⁶.

Além das proteoglicanas, diversas outras substâncias bioativas estão presentes nos fungos medicinais como glucanas, lectinas, ergosterol, triterpenos, arginina, glutamina, entre outras. Os mecanismos de ação dessas substâncias ainda não estão completamente elucidados na literatura, mas evidências científicas sugerem que esses compostos bioativos são capazes de modular o processo de carcinogênese nos estágios de iniciação, promoção e progressão e, dessa forma, promover benefícios adicionais aos pacientes com diversos tipos de câncer⁶.

Cabe ressaltar que, na literatura, não há evidências de efeitos adversos, efeitos colaterais ou toxicidade com o uso de fungos medicinais comercializados para consumo humano tanto em

estudos conduzidos em animais de laboratório quanto em ensaios clínicos controlados³¹. Um estudo *in vivo* sobre a toxicidade aguda de *Agaricus sylvaticus* mostrou que esta espécie não apresenta toxicidade, visto que não foram encontradas nos animais estudados alterações clínicas, hematológicas e/ou histopatológicas³².

4.1.5 CONCLUSÃO

Os resultados promissores sugerem que a administração dietética suplementar de fungos *Agaricus sylvaticus* é capaz de melhorar a qualidade de vida de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória. Entretanto, ensaios clínicos controlados e randomizados adicionais são necessários para determinar os reais benefícios clínicos apresentados e, dessa forma, comprovar a efetividade e a dose segura e benéfica dos fungos em diferentes condições e/ou situações clínicas.

REFERÊNCIAS

1. Fortes RC, Recôva VL, Melo AL, Novaes MRCG. Hábitos dietéticos de pacientes com câncer colo-retal em fase pós-operatória. *Rev Bras Cancerol*. 2007. 53(3):277-89.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2005. 94p: il.
3. Lee PY, Fletcher WS, Sullivan ES, Vetto JT. Colorectal cancer in young patients: characteristics and outcome. *The American Surgeon* 1994; 60(8):607-12.
4. Conde DM, Pinto-Neto AM, Júnior RF, Aldrighi JM. Qualidade de vida de mulheres com câncer de mama. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006; 28(3):195-204.
5. Novaes MRCG, Fortes RC. Efeitos antitumorais de cogumelos comestíveis da família *Agaricaceae*. *Revista Nutrição Brasil* 2005; 4(4):207-17.
6. Fortes RC, Novaes MRCG. Efeitos da suplementação dietética com cogumelos *Agaricales* e outros fungos medicinais na terapia contra o câncer. *Rev Bras Cancerol* 2006; 52(4):363-71.
7. Fortes RC, Taveira VC, Novaes MRCG. The immunomodulator role of β -D-glucans as co-adjuvant for cancer therapy. *Rev Bras Nutr Clin* 2006; 21(2):163-8.
8. Fortes RC, Novaes MRCG, Recôva VL, Melo AL. Gastrointestinal alterations after three months of nutritional supplementation with *Agaricus sylvaticus* mushroom in patients with adenocarcinoma of gross intestine. In: *Annals of the I World Congress of Public Health Nutrition/ VII National Congress of the Spanish Society of Community Nutrition and Public Health Nutrition*; 2006 September; Barcelona, Spain; 2006. Abstract ES17-4.
9. Fortes RC, Novaes MRCG, Recôva VL, Melo AL. Quality of life during dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* in patients with adenocarcinoma of gross intestine in post-surgical chemotherapy treatment. *Proceedings of the I World Congress of Public Health Nutrition/ VII National Congress of the Spanish Society of Community Nutrition and Public Health Nutrition*; 2006 September 28-30; Barcelona, Spain: NS 2006. p. 237.
10. Novaes MRCG, Fortes RC, Recôva VL, Melo AL. Hematological and immunological parameters in colorectal cancer patients after six months of dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* mushroom. In: *Annals of Oncology of the World Congress on Gastrointestinal Cancer*; 2007 June-July; Barcelona, Spain; 2007. Abstract P0016.

11. Novaes MRCG, Novaes LCG. Fármaco-nutrientes em cogumelos comestíveis *Agaricales* e outros basidiomicetos. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica* 2005; 20(3):181-7.
12. Diniz BSO, Lacerda-Filho A. Prevenção secundária do câncer colorretal em indivíduos assintomáticos de baixo risco. *Rev Med Minas Gerais* 2004; 14(1):46-52.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM: classificação de tumores malignos. 6. ed. - Rio de Janeiro: INCA, 2004. 254p.
14. Saad-Hossne R, Prado RG, Bakonyi Neto A, Lopes PS, Nascimento SM, Santos CRV, *et al.* Estudo retrospectivo de pacientes portadores de câncer colorretal atendidos na Faculdade de Medicina de Botucatu no período de 2000-2003. *Rev bras Coloproct.* 2005; 25(1):31-37.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Falando sobre câncer de intestino/ Instituto Nacional de Câncer. Sociedade Brasileira de Coloproctologia. Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn. Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva. Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva. Sociedade Brasileira de Cancerologia. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Rio de Janeiro: INCA, 2003. 36p: il.
16. Servaes P, Verhagen S, Bleijenber G. Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer* 2002; 38 (1):27-43.
17. Flechtner H, Bottomley A. Fatigue and quality of life: lessons from the real world. *The oncologist* 2003; 8(suppl 1):5-9.
18. Baxter YC, Waitzberg DL. Qualidade de vida do paciente oncológico. In: Waitzberg DL. *Dieta, nutrição e câncer*. São Paulo: Atheneu. 2004. p 573-80.
19. Bower JE. Prevalence and causes of fatigue after cancer treatment: the next generation of research. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(33):8280-82.
20. Calil HM, Fernandes FN, Scippa AM, Quarantini L. Depressão em pacientes com câncer: diagnóstico e tratamento. *Câncer Hoje* 2006; 4(14):4-7.
21. Lourenço MTC, Costa CL. Aspectos psicossociais do paciente com câncer. In: Ikemori EHA, editores. *Nutrição em oncologia*. São Paulo: Marina e Tecmedd, 2003. p. 369-74.
22. Júnior JOO, Martins IMSM. Dor oncológica. In: Ikemori EHA, editores. *Nutrição em oncologia*. São Paulo: Marina e Tecmedd, 2003. p. 376-401.

23. Lindequist U, Niedermeyer THJ, Jülich WD. The pharmacological potential of mushrooms. *eCAM* 2005; 2(3):285-99.
24. Silva MPN. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. *Rev Bras Cancerol.* 2006; 52(1):59-77.
25. Sullivan R, Smith JE, Rowan NJ. Medicinal mushrooms and cancer therapy. *Spring.* 2006; 49(2):159-70.
26. 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.
27. Fortes RC. Os frutooligossacarídeos, a inulina e suas implicações na indústria de alimentos. *Rev Nutr Bras.* 2005; 4(1):52-61.
28. Fortes RC. Alimentos prebióticos: efeitos bifidogênicos dos frutooligossacarídeos e da inulina no organismo humano. *Rev Soc Bras Farm Hosp.* 2006; 2(9):16-22.
29. Novaes MRCG, Fortes RC, Recôva VL, Melo AL. Biochemical parameters of colorectal cancer patients using diet with *Agaricus sylvaticus* mushroom: randomized study. In: *Annals of Oncology of the World Congress on Gastrointestinal Cancer; 2007 June-July; Barcelona, Spain; 2007.* Abstract P0017.
30. Didukh MY, Wasser SP, Nevo E. Medicinal value of species of the family *Agaricaceae* cohn (higher basidiomycetes) and future perspectives. *International Journal of Medicinal Mushrooms* 2003; 5(2):133-52.
31. Taveira VC, Novaes MRCG. Consumo de cogumelos na nutrição humana: uma revisão da literatura. *Com. Ciências Saúde.* 2007; 18(4):315-22.
32. Novaes MRCG, Novaes LCG, Melo A, Recôva V. Avaliação da toxicidade aguda do cogumelo *Agaricus sylvaticus*. *Com. Ciências Saúde.* 2007; 18(3):227-36.

ARTIGO 4 – ARTIGO ORIGINAL

**ALTERAÇÕES LIPÍDICAS EM PACIENTES COM CÂNCER
COLORRETAL EM FASE PÓS-OPERATÓRIA: ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO E DUPLO-CEGO COM FUNGOS *AGARICUS
SYLVATICUS***

***LIPIDIC ALTERATIONS IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER
IN POST-SURGERY PHASE: A RANDOMIZED AND DOUBLE-BLIND
CLINICAL TRIAL WITH *AGARICUS SYLVATICUS* FUNGUS***

Fortes RC, Melo AL, Recôva VL, Novaes MRCG

Revista Brasileira de Coloproctologia 2008; 28(3): 281-288

Alterações lipídicas em pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória: ensaio clínico randomizado e duplo-cego com fungos *Agaricus sylvaticus*

*Lipidic alterations in patients with colorectal cancer in post-surgery phase: a randomized and double-blind clinical trial with *Agaricus sylvaticus* fungus*

Fortes RC¹, Melo AL², Recôva VL², Novaes MRCG³

¹**Renata Costa Fortes.** Universidade de Brasília (DF)/ Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires - FACESA (GO).

Correspondência: Prof^a MSc Renata Costa Fortes. Endereço: QI 14. CJ J. CS 26. Guará 1 - DF. CEP: 71.015-100. E-mail: renatacfortes@yahoo.com.br. Telefone: (0xx61) 9979-9463.

²**Andresa Lima Melo.** Faculdade de Medicina da Escola Superior em Ciências da Saúde do Distrito Federal/ ESCS/ FEPECS (DF).

²**Viviane Lacorte Recôva.** Faculdade de Medicina da Escola Superior em Ciências da Saúde do Distrito Federal/ ESCS/ FEPECS (DF).

³**Maria Rita Carvalho Garbi Novaes.** Universidade de Brasília (DF)/ Faculdade de Medicina da Escola Superior em Ciências da Saúde do Distrito Federal ESCS/ FEPECS (DF).

RESUMO

INTRODUÇÃO: Alterações no metabolismo lipídico são comuns em pacientes com câncer. Fungos medicinais podem exibir atividade hipolipidêmica.

OBJETIVO: O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* no perfil lipídico de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória.

MÉTODOS: Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, realizado no Hospital de Base do Distrito Federal por seis meses. Amostra constituída de 56 pacientes, estádios I, II e III, separados em dois grupos: placebo e suplementado com *Agaricus sylvaticus* (30mg/kg/dia). Resultados analisados pelos programas Microsoft Excel 2003 e SPSS 14.0 com $p \leq 0.05$.

RESULTADOS: O grupo *Agaricus sylvaticus* apresentou níveis séricos iniciais de colesterol total de 207.36 ± 52.67 mg/dL, lipoproteína de baixa densidade de 120.79 ± 44.02 mg/dL e triglicérides de 181.64 ± 187.52 mg/dL. Após seis meses de suplementação, observou-se redução para 191.11 ± 39.72 mg/dL ($p = 0.01$), 103.08 ± 39.20 mg/dL ($p = 0.0001$) e 168.04 ± 146.91 mg/dL ($p = 0.18$), respectivamente. No grupo placebo, observou-se aumento não-significativo de colesterol total ($p = 0.08$) e aumento significativo de lipoproteína de baixa densidade ($p = 0.01$) e triglicérides ($p = 0.0001$). Não foram observadas, em ambos os grupos, alterações significantes nos níveis de lipoproteína de alta densidade e lipoproteína de muito baixa densidade.

CONCLUSÃO: Os resultados sugerem que a suplementação dietética com *Agaricus sylvaticus* pode melhorar significativamente o perfil lipídico de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória.

PALAVRAS-CHAVE: *Agaricus sylvaticus*, fungos medicinais, alterações metabólicas, metabolismo lipídico, câncer colorretal.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Alterations in the lipidic metabolism are common in patients with cancer. Medicinal fungus may show hypolipidemic activity.

OBJECTIVE: The objective of this study was to evaluate the effects of dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* fungus in lipidic profile of patients with colorectal cancer in post-surgery phase.

METHODS: Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial carried out at the Federal District Base Hospital, for six months. Samples of 56 enrolled patients, stadiums phase I, II and III, divided in two groups: placebo group and group supplemented with *Agaricus sylvaticus* (30mg/kg/day). Results were analyzed with Microsoft Excel 2003 and SPSS 14.0 programs, with $p \leq 0.05$.

RESULTS: The *Agaricus sylvaticus* group had initial total cholesterol levels of 207.36 ± 52.67 mg/dL, low-density lipoprotein of 120.79 ± 44.02 mg/dL and triglycerides of 181.64 ± 187.52 mg/dL. After six months of supplementation it was observed a reduction 191.11 ± 39.72 mg/dL ($p = 0.01$), 103.08 ± 39.20 mg/dL ($p = 0.0001$) and 168.04 ± 146.91 mg/dL ($p = 0.18$), respectively. In the placebo group it was observed not-significant increase of total cholesterol levels ($p = 0.08$) and significant increase of low-density lipoprotein ($p = 0.01$) and triglycerides ($p = 0.0001$). No significant statistically alterations were observed in the levels of high-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein in both groups.

CONCLUSION: Results suggest that the dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* may significantly improve the lipidic profile of colorectal cancer patients in post-surgery phase.

KEYWORDS: *Agaricus sylvaticus*, medicinal fungus, metabolic alterations, lipidic metabolism, colorectal cancer.

5.1 ALTERAÇÕES LIPÍDICAS EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL EM FASE PÓS-OPERATÓRIA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E DUPLO-CEGO COM FUNGOS *AGARICUS SYLVATICUS*

5.1.1 INTRODUÇÃO

O câncer, enfermidade crônica multicausal, caracterizado pelo crescimento e desenvolvimento desordenado das células, é uma das maiores causas de óbito da humanidade, sendo considerado um sério problema de saúde pública¹.

O desenvolvimento das neoplasias malignas resulta da interação entre fatores endógenos e ambientais, destacando-se a dieta como um dos principais fatores de risco na etiologia dos diversos tipos de câncer¹⁻³.

Dentre as principais alterações metabólicas induzidas pelos tumores avançados, observam-se depleção dos depósitos lipídicos, aumento da lipólise, aumento do *turnover* de glicerol e ácidos graxos livres, redução da lipogênese e, conseqüente, hiperlipidemia².

Evidências científicas têm demonstrado que a suplementação dietética com fungos medicinais é capaz de exibir atividade hipolipidêmica em estudos experimentais⁴⁻⁶ e clínicos⁷ por conterem substâncias que atuam na regulação do metabolismo lipídico³.

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* no perfil lipídico de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória atendidos no Ambulatório de Proctologia do Hospital de Base do Distrito Federal, Brasil.

5.1.2 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1.2.1 Desenho do Estudo

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

5.1.2.2 Casuística

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

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

5.1.2.3 Extrato do Fungo *Agaricus sylvaticus*

O fungo *Agaricus sylvaticus* foi obtido de um produtor credenciado pela Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária - Embrapa, da região de Tapiraí, Estado de São Paulo. O extrato do fungo foi obtido por imersão do material desidratado em água quente por 30 minutos, liquidificado, peneirado e seco em dissecador. A análise da composição do *Agaricus sylvaticus* foi realizada pelo *Japan Food Research Laboratories Center* e revelou a presença de carboidratos (18.51g/100g), lipídeos (0.04g/100g), ergosterol (624mg/100g), proteínas

(4.99g/100g), aminoácidos (arginina-1.14%; lisina-1.23%; histidina-0.51%, fenilalanina-0.92%, tirosina-0.67%, leucina-1.43%, metionina-0.32%, valina-1.03%, alanina-1.28%, glicina-0.94%, prolina-0.95%, ácido glutâmico-3.93%, serina-0.96%, treonina-0.96%, ácido aspártico-1.81%, triptofano-0.32%, cisteína-0.25%) e micronutrientes em quantidades-traço.

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

5.1.2.4 Evolução Clínica

Os pacientes foram acompanhados por um período de seis meses, sendo que nos três primeiros meses, foram realizadas consultas quinzenais para a avaliação clínica e, nos últimos três meses, as consultas passaram a ser a cada 30 dias.

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

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

Todos os pacientes foram contactados pelos pesquisadores, semanalmente, via telefone, para esclarecimentos de dúvidas, verificação do uso adequado do *Agaricus sylvaticus* e confirmação do agendamento, de tal forma a garantir maior adesão dos pacientes ao tratamento e controle sobre a continuidade no estudo.

Foram considerados desistentes os pacientes que compareceram somente às primeiras consultas, que não vieram às consultas durante o período de seis meses, que fizeram menos de

três exames laboratoriais. Aqueles que faleceram antes do final do tratamento não foram incluídos na amostragem.

5.1.2.5 Avaliação Laboratorial

A coleta do sangue foi realizada seguindo o critério de 12 horas de jejum dos pacientes. O material coletado foi depositado em tubos secos à vácuo para a obtenção do soro, seguindo os protocolos recomendados pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica para a Coleta de Sangue Venoso⁸. Os exames foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Base da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. As amostras coletadas foram centrifugadas e analisadas em aparelho TARGA 3000 – *Random Access Chemistry Analyser*, seguindo os procedimentos do laboratório. Para a determinação da análise de colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL colesterol - HDL-c), triglicerídeos (TG), utilizou-se o reagente para análise automatizada col-HDL monofase marca *Wiener*. Os valores de lipoproteína de baixa densidade (LDL colesterol - LDL-c) e lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL colesterol - VLDL-c) foram calculados pela fórmula de Friedewald (válida para triglicerídeo < 400mg/dL): $LDL = \text{colesterol total} - HDL - (\text{triglicerídeos}/5)$. Os resultados dos exames foram analisados de acordo com os valores de referência padronizados pelo Laboratório de Análises Clínicas do referido hospital.

5.1.2.6 Análise Estatística

Os valores dos lipídeos séricos apresentados foram comparados e analisados por meio dos testes estatísticos *T-student* e F, utilizando-se os programas Microsoft Excel 2003 e SPSS (*Statistical Package of the Social Sciences*, SPSS Inc, Chicago, EUA) para *Windows* versão 14.0, com valor de significância de $p \leq 0.05$.

5.1.3 RESULTADOS

Após seis meses de acompanhamento no Ambulatório de Proctologia do Hospital de Base do Distrito Federal, 56 pacientes com câncer colorretal concluíram o estudo, sendo 32 mulheres (57.1%) e 24 homens (42.9%), separados nos grupos que receberam o placebo e o fungo *Agaricus sylvaticus*.

Os pacientes do grupo placebo ($n = 28$) tinham idade média de 59.14 ± 12.95 anos. Com relação ao gênero e ao estadiamento, 57.1% ($n = 16$) eram do sexo feminino, sendo três do estágio I, sete do II e seis do III, e 42.9% ($n = 12$) do sexo masculino, um do estágio I, três do II e oito do III.

Os pacientes do grupo que recebeu o *Agaricus sylvaticus* ($n = 28$) tinham idade média de 56.34 ± 15.53 anos. Quanto ao gênero, 57.1% ($n = 16$) eram do sexo feminino, sendo seis do estágio I, dois do II e oito do III, e 42.9% ($n = 12$) do sexo masculino, dois do estágio I, quatro do II e sete do estágio III.

Em relação à análise de colesterol total, foram observados os seguintes resultados: o grupo placebo tinha um colesterol total inicial de 192.71 ± 35.70 mg/dL, após três meses foi observado um aumento (de 192.71 ± 35.70 mg/dL para 204.68 ± 56.09 mg/dL, $p = 0.08$) e, no sexto mês, houve novamente um aumento (de 192.71 ± 35.70 mg/dL para 203.32 ± 48.78 mg/dL, $p = 0.08$), porém estas alterações não foram estatisticamente significativas (Figura 1).

O grupo suplementado com *Agaricus sylvaticus* tinha um colesterol total inicial de 207.36 ± 52.67 mg/dL, com três meses de 194.68 ± 44.66 mg/dL e após seis meses de 191.11 ± 39.72 mg/dL com redução significativa dos níveis séricos de colesterol total com $p = 0.05$ e $p = 0.01$, respectivamente (Figura 1).

O valor inicial do HDL-c do grupo placebo foi de 52.40 ± 14.91 mg/dL, após três meses 61.29 ± 39.42 mg/dL ($p = 0.13$) e seis meses 55.89 ± 28.61 mg/dL ($p = 0.28$), demonstrando aumento não-significativo, quando comparado aos resultados iniciais (Figura 2).

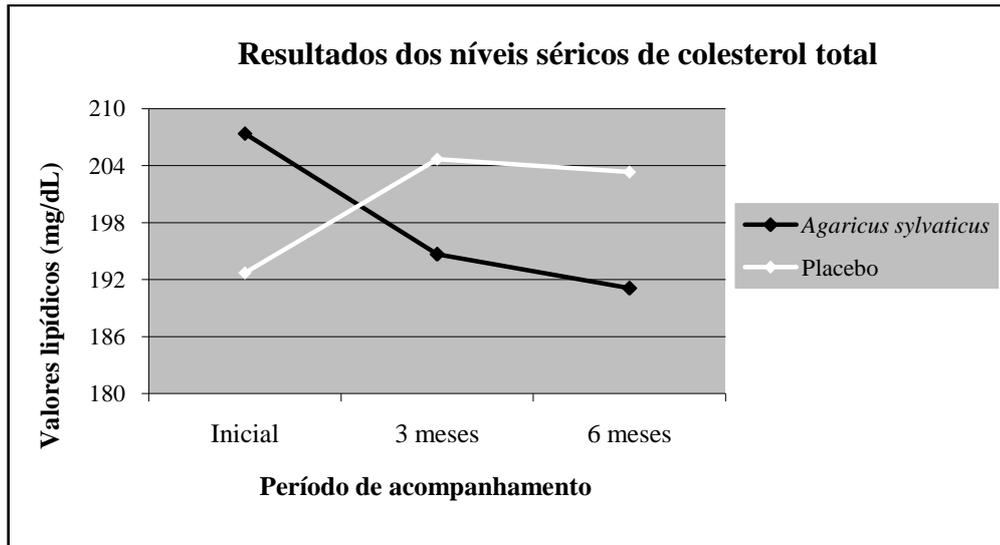


Figura 1. Níveis séricos de colesterol total de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória após seis meses de seguimento em ensaio clínico randomizado ($n = 56$).

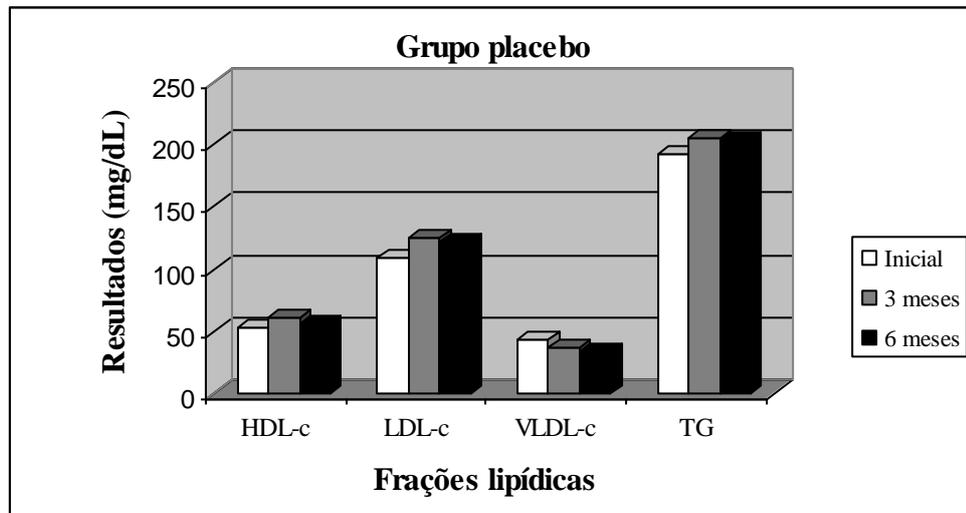


Figura 2. Níveis séricos de HDL-c, LDL-c, VLDL-c e TG dos pacientes do grupo placebo durante o período de acompanhamento ($n = 28$).

O HDL-c inicial do grupo suplementado com *Agaricus sylvaticus* foi de 51.18 ± 19.06 mg/dL, apresentando aos três meses redução não-significativa para 50.75 ± 12.00 mg/dL, $p = 0.41$ e após seis meses aumento para 52.04 ± 13.07 mg/dL, $p = 0.36$ (Figura 3).

Os valores iniciais de LDL-c do grupo placebo foram de 109.67 ± 32.53 mg/dL com aumento significativo após três meses 124.71 ± 38.95 mg/dL ($p = 0.0001$) e seis meses 121.07 ± 41.80 mg/dL ($p = 0.01$), quando comparado com os resultados iniciais (Figura 2).

O grupo que recebeu o fungo *Agaricus sylvaticus* apresentou inicialmente valores de LDL-c de 120.79 ± 44.02 mg/dL. Porém, observou-se uma redução significativa com três meses para 107.33 ± 43.26 mg/dL, $p = 0.01$ e com seis meses para 103.80 ± 39.20 mg/dL, $p = 0.0001$ (Figura 3).

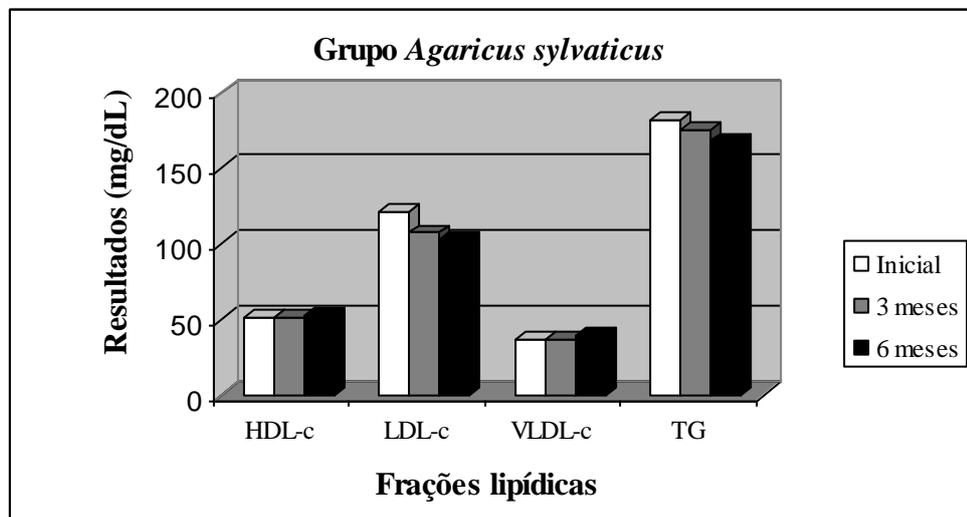


Figura 3. Níveis séricos de HDL-c, LDL-c, VLDL-c e TG do grupo *Agaricus sylvaticus* durante o período de suplementação ($n = 28$).

O grupo placebo tinha um valor de VLDL-c inicial de 42.75 ± 49.61 mg/dL, com diminuição para 36.36 ± 31.87 mg/dL, $p = 0.10$ aos três meses e após seis meses, nova diminuição para 33.21 ± 14.44 mg/dL, $p = 0.15$, porém todas essas alterações não foram estatisticamente significativas (Figura 2).

O grupo *Agaricus sylvaticus* apresentou redução não-significativa de VLDL-c com três meses de suplementação (de 36.79 ± 35.62 mg/dL para 36.46 ± 34.79 mg/dL, $p = 0.46$) e aumento não-significativo com seis meses (de 36.79 ± 35.62 mg/dL para 39.17 ± 39.72 mg/dL, $p = 0.31$) (Figura 3).

No grupo placebo, observou-se aumento significativo dos níveis séricos de TG com três meses (de 137.93 ± 59.19 mg/dL para 157.54 ± 68.45 mg/dL, $p = 0.01$) e após seis meses (de 137.93 ± 59.19 mg/dL para 169.65 ± 89.13 mg/dL, $p = 0.0001$), Figura 2. Esses achados não foram encontrados no grupo *Agaricus sylvaticus* que apresentou redução nos níveis de TG com três meses (de 181.64 ± 187.62 mg/dL para 174.79 ± 168.17 mg/dL, $p = 0.33$) e após seis meses (de 181.64 ± 187.62 mg/dL para 168.04 ± 146.91 mg/dL, $p = 0.18$) de suplementação (Figura 3).

5.1.4 DISCUSSÃO

Foram encontrados neste estudo, 57.1% de pacientes do sexo feminino e, 42.9% do sexo masculino. Esses dados corroboram com os estudos de Pinho *et al*⁹ que apontam predominância de câncer colorretal no sexo feminino comparado com o masculino na regional estudada. Porém, na literatura, há controvérsias em relação à incidência deste tipo de neoplasia onde alguns estudos apontam que o mesmo incide prevalentemente em homens¹⁰ e outros justificam igual distribuição em ambos os sexos¹¹.

A idade média dos pacientes foi de 59.14 ± 12.95 anos e 56.34 ± 15.53 anos nos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus*, respectivamente. A idade mínima foi de 23 anos e a máxima de 79 anos. Tais resultados são confirmados pela literatura que indica maior incidência de câncer colorretal na faixa etária entre 50 e 70 anos com possibilidades aumentadas de desenvolvimento a partir da quarta década de vida¹².

Em relação ao estadiamento, 50.00% dos pacientes dos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus* pertenciam ao estágio III, tanto pelo sistema TNM como pela classificação de Dukes. Resultados similares foram encontrados no estudo de Saad-Hossne *et al*¹⁰, demonstrando retardo do diagnóstico na maioria dos pacientes, o que pode comprometer significativamente o prognóstico dos mesmos.

Evidências científicas têm demonstrado que, dentre as principais alterações metabólicas induzidas pelas neoplasias malignas, destacam-se a depleção dos depósitos lipídicos, o incremento da lipólise e do *turnover* de glicerol e ácidos graxos livres, além da

redução da lipogênese e, conseqüente, hiperlipidemia^{2,13}. Esta, por sua vez, pode estar relacionada à inibição da atividade da enzima lipase lipoprotéica plasmática. Tanto a diminuição na atividade da lipase lipoprotéica quanto o aumento na lipogênese hepática são mediados por fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 1 (IL-1)¹⁴.

Além de a redução da atividade da lipase lipoprotéica, as alterações no metabolismo lipídico estão relacionadas ao aumento da lipase hormônio-sensível. Esses fatores culminam com conseqüente aumento na oxidação lipídica, resultando no incremento de ácidos graxos livres, glicerol e hipertrigliceridemia secundária ao decréscimo na depuração sérica dos triglicérides VLDL pela diminuição da atividade da lipase lipoprotéica. Acredita-se que essas alterações metabólicas estejam sob o controle dos mediadores do câncer como o TNF- α . Porém, ainda não está estabelecido se essas citocinas têm ação direta sob o consumo das reservas lipídicas nos pacientes com neoplasias malignas. Evidenciou-se, recentemente, a existência de um fator de mobilização de lipídeos sintetizado pelo tumor ou hospedeiro com câncer¹⁵.

Os principais mecanismos envolvidos com o aumento de lipólise nos pacientes com câncer incluem redução da ingestão oral, perda ponderal, resposta de estresse à doença, resistência à insulina e liberação de fatores lipolíticos pelo tumor^{13,14}.

No presente estudo, observou-se, no grupo *Agaricus sylvaticus*, redução significativa dos níveis séricos de CT e LDL-c durante todo o período de suplementação. Resultados inversos foram observados no grupo placebo, sugerindo a presença de substâncias bioativas nos fungos *Agaricus sylvaticus* capazes de reduzir essas frações lipídicas.

Acredita-se que os fungos medicinais são capazes de modular o processo de carcinogênese nos diversos estádios da doença por meio de distintos mecanismos. Porém, os mecanismos de ação dos princípios ativos presentes nos fungos *Agaricales* e em outros fungos medicinais ainda não estão completamente elucidados na literatura. Sugere-se que essas ações podem ser atribuídas a componentes específicos destes fungos como as β -glucanas, os triterpenos, as lectinas, a arginina, a glutamina e o ergosterol. Investigadores destacam o papel da β -glucana como principal responsável pelos efeitos hipolipidêmicos apresentados pelos fungos medicinais^{1,2,16}.

Em relação aos níveis séricos de TG, averiguou-se, no grupo placebo deste estudo, aumento significativo com três meses e após seis meses de acompanhamento. Enquanto no grupo *Agaricus sylvaticus* houve, no mesmo período, redução de TG, apesar de não-significativa, inferindo novamente que o fungo *Agaricus sylvaticus* é capaz de modular o metabolismo lipídico por meio de componentes biologicamente ativos.

Estudos experimentais conduzidos em animais de laboratório têm comprovado que a administração de determinadas espécies de fungos medicinais é capaz de promover redução significativa do CT, LDL-c^{4,5,17-20}, VLDL-c^{5,17}, TG¹⁶⁻²⁰, fosfolípídeo, índice aterogênico e da atividade da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), além do aumento de HDL-c²⁰.

Hipóteses sugerem que os fungos medicinais são capazes de reduzir os níveis lipídicos por meio do aumento da excreção fecal e, particularmente, por aumentar o receptor hepático LDL, efeitos estes proporcionados pelas fibras alimentares⁵. As lovastatinas, substâncias que se ligam às estatinas, inibidoras da enzima HMG-CoA redutase, que catalisa a síntese do mevalonato, podem ser detectadas em determinados fungos medicinais e, dessa forma, atuar conjuntamente como responsáveis pelos efeitos observados^{19,21}. Além disso, estudos identificaram a presença de eritadenina, agente hipolipidêmico, presente nos fungos medicinais, capaz de reduzir os níveis de colesterol e outros lipídeos por meio da excreção do colesterol ingerido e de sua decomposição metabólica^{17,19}, confirmando que diversas substâncias desconhecidas podem estar presentes nos fungos e responder igualmente pelos atributos hipolipidêmicos.

Estudos clínicos são escassos na literatura, porém, Novaes *et al*⁷, em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, comprovaram que a suplementação com fungo *Agaricus sylvaticus* em pacientes no pós-operatório de câncer colorretal, foi capaz de reduzir os níveis de CT ($p = 0.01$) e LDL-c ($p > 0.05$) comparado com o grupo placebo. Ainda neste estudo, os autores observaram que os níveis de HDL-c e VLDL-c não alteraram em ambos os grupos. Resultados similares foram encontrados no nosso estudo, uma vez que os valores de HDL-c e VLDL-c, nos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus*, também não apresentaram alterações estatisticamente significantes durante todo o período de acompanhamento.

Pesquisas científicas têm comprovado que a principal substância que responde pelos atributos funcionais dos fungos medicinais é a β -glucana^{1-3,16}. As β -glucanas, fibras alimentares solúveis, são capazes de atuar eficazmente na redução do colesterol e de outros lipídeos séricos^{16,17,22}. Entretanto, os mecanismos de ação dessas substâncias bioativas ainda não estão totalmente esclarecidos⁶.

Estudos demonstram que a excreção aumentada de ácidos biliares nas fezes ocorre devido à ingestão de fungos medicinais, fontes de fibras, e que a hipótese preliminar a respeito do mecanismo redutor dos níveis de colesterol é o incremento da excreção fecal de ácidos biliares e de colesterol¹⁷.

Outras hipóteses indicam que as fibras solúveis promovem alterações na absorção intestinal, na secreção de hormônios pancreático e/ou intestinal, no metabolismo das lipoproteínas e dos ácidos biliares e na fermentação dos produtos e seus efeitos na síntese hepática de colesterol, além de aumentar a viscosidade no intestino delgado, resultando na diminuída absorção e/ou reabsorção de ácidos biliares e de colesterol ou triglicerídeos, reduzindo conseqüentemente os níveis lipídicos séricos. Além disso, os ácidos graxos de cadeia curta, particularmente propionato, um metabólito fermentável das fibras solúveis, podem estar envolvidos na redução das concentrações séricas de colesterol. A atividade da HMG-CoA redutase é também regulada por modificações nas concentrações exógenas de colesterol^{5,6}.

5.1.5 CONCLUSÃO

Os resultados sugerem que a suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* é capaz de reduzir o colesterol total, LDL-c e triglicérides, apresentando efeitos benéficos no metabolismo lipídico e, conseqüentemente, no prognóstico desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Fortes RC, Taveira VC, Novaes MRCG. The immunomodulator role of β -D-glucans as co-adjuvant for cancer therapy. *Rev Bras Nutr Clin* 2006; 21(2):163-8.
2. Fortes RC, Novaes MRCG. Efeitos da suplementação dietética com cogumelos *Agaricales* e outros fungos medicinais na terapia contra o câncer. *Rev Bras Cancerol* 2006; 52(4):363-71.
3. Novaes MRCG, Fortes RC. Efeitos antitumorais de cogumelos comestíveis da família *Agaricaceae*. *Nutr Bras* 2005; 4(4):207-217.
4. Berger A, Jones PJH, Abumweis SS. Plant sterols: factors affecting their efficacy and safety as functional. *Lipids in Health and Disease* 2004; 3:5.
5. Fukushima M, Ohashi T, Fujiwara Y, Sonoyama K, Nakano M. Cholesterol-lowering effects of maitake (*Grifola frondosa*) fiber, shiitake (*Lentinus edodes*) fiber, and enokitake (*Flammulina velutipes*) fiber in rats. *Exp Biol Med* 2001; 226(8):758-65.
6. Fukushima M, Nakano M, Morii Y, Ohashi T, Fujiwara Y, Sonoyama K. Hepatic LDL receptor Mrna in rats is increased by dietary mushroom (*Agaricus bisporus*) fiber and sugar beet fiber. *J. Nutr* 2000; 130:2151-56.
7. Novaes MRCG, Fortes RC, editors. Alterations on the metabolism of lipids in post-surgery patients with colorectal cancer supplemented with fungus *Agaricus sylvaticus*. Proceedings of the 27th International Congress of ESPEN and Clinical Nutrition; 2005 Aug 27-30; Brussels, Belgium: Elsevier 2005.
8. Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial para Coleta de Sangue Venoso. 1ª edição. São Paulo. 2005:01-76.
9. Pinho MSL; Ferreira LC; Brigo MJK; Pereira Filho A; Wengerkievicz A; Ponath A; Salmoria L. Incidência do câncer colorretal na regional de saúde de Joinville (SC). *Rev bras Coloproct*, 2003; 23(2):73-76.
10. Saad-Hossne R, Prado RG, Bakonyi Neto A, Lopes VER, Nascimento SM, Santos CRV, *et al.* Estudo retrospectivo de pacientes portadores de câncer colorretal atendidos na Faculdade de Medicina de Botucatu no período de 2000-2003. *Rev bras Coloproct*, 2005; 25(1):31-37.

11. Waitzberg DL, Mazza RPJ, Alves CC. Conseqüências nutricionais do tratamento cirúrgico do trato gastrointestinal. In: Waitzberg DL: Dieta, Nutrição e Câncer. São Paulo: Atheneu, 2004. p.407-24.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2005: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2004. 94p: 105y.
13. Faria FA, Campos CS, Fortes RC. Terapia nutricional enteral em pacientes oncológicos: uma revisão da literatura. *Com Ciências Saúde* 2008; 19(1):61-70.
14. Montagnini AL, Perini MV. Alterações metabólicas do câncer. In.: Ikemori EHA, Oliveira T, editores. *Nutrição em oncologia*. São Paulo: Editora Marina e Tecmedd; 2003. p.35-44.
15. Rocha EEM. Ciclos metabólicos fúteis em câncer. In: Waitzberg DL. *Dieta, nutrição e câncer*. São Paulo: Atheneu, 2004. p.297-320.
16. Taveira VC, Novaes MRCG. Consumo de cogumelos na nutrição humana: uma revisão da literatura. *Com. Ciências Saúde* 2007; 18(4):315-22.
17. Cheung PCK. Plasma and hepatic cholesterol levels and fecal neutral sterol excretion are altered in hamsters fed straw mushroom diets. *The Journal of Nutrition* 1998; 128 (9):1512-16.
18. Toews VD. Power your immunity with mushroom. *Better Nutrition* 1999; 61(4):58-60.
19. Wasser SP, Weis AL. Medicinal properties of substances occurring in higher basidiomycetes mushrooms: current perspectives. *Int J Med Mushrooms* 1999; 1:31-62.
20. Yang BK, Park JB, Song CH. Hypolipidemic effect of an exo-biopolymer produced from a submerged 105ycelia culture of *Hericium erinaceus*. *Biosci Biotechnol Biochem* 2003; 67(6):1292-98.
21. Lindequist U, Niedermeyer THJ, Jülich W-D. The pharmacological potential of mushrooms. *Ecam* 2005; 2(3):285-99.

22. Björklund M, Rees AV, Mensink RP, Önning G. Changes in serum lipids and postprandial glucose and insulin concentrations after consumption of beverages with β -glucans from oats or barley: a randomized dose-controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition* 2005; 59(11):1272-81.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Alterações metabólicas, bioquímicas e enzimáticas são comuns em pacientes oncológicos com impacto significativo sobre o estado nutricional dos mesmos. A própria terapia convencional do câncer (quimioterapia, radioterapia e cirurgia) é capaz de interferir no estado nutricional desses pacientes, com graus variados de desnutrição. Ambos os fatores promovem repercussões significativas sobre a qualidade de vida de pacientes com câncer.

Evidências científicas apontam que a suplementação dietética com algumas espécies de fungos medicinais é capaz de promover benefícios metabólicos, imunológicos, entre outros e, conseqüentemente, sobre a qualidade de vida e o prognóstico de pacientes oncológicos, constituindo-se em uma nova e promissora terapia adjuvante do câncer.

Observou-se, no presente estudo, que a suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* foi capaz de promover efeitos benéficos no metabolismo, na pressão arterial, nos parâmetros bioquímicos, nos parâmetros enzimáticos e na qualidade de vida de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória após seis meses de seguimento clínico.

Os mecanismos de ação das substâncias bioativas presentes nos fungos medicinais, particularmente no *Agaricus sylvaticus*, ainda não estão completamente elucidados na literatura. Porém, investigadores atribuem como principal responsável pelos efeitos observados às β -glucanas, não deixando de considerar a atuação das proteoglicanas, ergosterol, triterpenos, arginina e glutamina.

Nesse sentido, ensaios clínicos controlados e randomizados adicionais aos realizados neste estudo são necessários para comprovar os reais efeitos apresentados, além de a efetividade, a dose segura e benéfica dos fungos medicinais em diferentes condições e/ou situações clínicas.

APÊNDICES

REVISÃO**Terapia nutricional com fungos medicinais em pacientes oncológicos: uma perspectiva no tratamento adjuvante do câncer*****Nutritional therapy with medicinal fungus in oncological patients: a perspective in adjuvant treatment of cancer***

Renata Costa Fortes, M.Sc.*, Maria Rita Carvalho Garbi Novaes, D.Sc.**

**Coordenadora do Programa de Residência em Nutrição Clínica do Hospital Regional da Asa Norte da Secretaria de Estado de Saúde do DF, Coordenadora do Curso de Nutrição da Universidade Paulista, Campus Brasília/DF,*

***Professora Orientadora da Pós-Graduação em Nutrição Humana e Ciências da Saúde da Universidade de Brasília/DF, Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Secretaria de Saúde do Distrito Federal, Presidente da Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar*

Resumo

O objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos da terapia nutricional suplementada com fungos medicinais em pacientes oncológicos. Trata-se de revisão da literatura por meio de artigos indexados nas bases de dados Medline, Lilacs, NCBI, Capes, SciELO, Google *scholar* e Cochrane, nos idiomas português, inglês e espanhol, no período entre 1994 e 2009. Ensaios clínicos randomizados e controlados, estudos experimentais, epidemiológicos, entre outros foram selecionados, seguidos de tratamento estatístico com significância de $p < 0,05$. Observou-se, na literatura, benefícios na função gastrointestinal, nos sistemas imunológico e hematopoiético, nos metabolismos lipídico, glicídico e protéico, na remissão tumoral, no tempo de sobrevivência e na taxa de sobrevida geral e, consequentemente, na qualidade de vida de pacientes oncológicos após suplementação nutricional com fungos medicinais. Os resultados evidenciam que a terapia nutricional suplementada com fungos medicinais é capaz de promover efeitos benéficos sobre a qualidade de vida e o prognóstico de pacientes oncológicos, constituindo-se em uma promissora terapia adjuvante no câncer.

Palavras-chave: fungos medicinais, alterações metabólicas, alterações imunológicas, câncer.

Abstract

The objective of this study was to investigate the effects of the nutritional therapy supplemented with medicinal fungus in oncological patients. The methodology consisted of review of literature, using indexed articles in the Medline, Lilacs, NCBI, Capes, SciELO, Google *scholar* and Cochrane databases, published in portuguese, english and spanish idioms, in the period between 1994 and 2009. Randomized and controlled clinical assays, experimental and epidemiological studies, among other were selected, followed by treatment with statistical significance of $p < 0.05$. Were observed, in literature, benefits in the gastrointestinal function, immunological and hematopoietic systems, lipid, glycidic and protein metabolisms, tumoral

Recebido 10 de maio de 2010; aceito 15 de setembro de 2010.

Endereço para correspondência: Renata Costa Fortes, QI 14 CJ J CS 26 Guará 1/DF, 71015-100 Brasília DF, Tel: (61) 8101-8555, E-mail: renatacfortes@yahoo.com.br.

remission, time of survival and rate of general survival and, consequently, in the quality of life of oncological patients after nutritional supplementation with medicinal fungus. The results shown that nutritional therapy supplemented with medicinal fungus is able to promote beneficial effects on the quality of life and prognostic of the oncological patients, consisting in a promising co-adjuvant therapy in the cancer.

Key-words: medicinal fungus, metabolic alterations, immunological alterations, cancer.

Introdução

O câncer é a segunda causa de óbitos no Brasil [1], subsequente às doenças cardiovasculares, quando não se consideram as mortes decorrentes de causas externas [2], sendo que o seu desenvolvimento resulta da interação entre fatores endógenos e ambientais [1,3]. Os principais fatores relacionados à oncogênese incluem: hereditariedade, inatividade física, exposição a determinados tipos de vírus, bactérias e parasitas, contato frequente com substâncias carcinogênicas [2-5], tabagismo, etilismo [5,6], sobrepeso/obesidade [5,7], idade [8] e dietas inadequadas [1,3].

Observa-se que 25% a 50% dos pacientes com câncer apresentam desnutrição no momento do diagnóstico e que, no momento do óbito, 100% estejam desnutridos [9], o que repercute em diversas manifestações clínicas como anorexia, perda ponderal, depleção de tecido adiposo e muscular, anemia, hipalbuminemia, hiperlipidemia, intolerância à glicose, dentre outras [1,2,4,5,9-11].

A própria terapia convencional do câncer (quimioterapia, radioterapia e cirurgia) exibe graus variados de desnutrição devido às complicações e/ou efeitos colaterais como náuseas, vômitos, diarreia e anorexia, o que torna o paciente cada vez mais susceptível a infecções, agravando de forma significativa o seu estado nutricional [5,9]. Estudos científicos têm mostrado que determinados fungos medicinais possuem substâncias bioativas, em sua composição, capazes de modular o processo de oncogênese nos estágios de iniciação, promoção e progressão da doença, exercendo efeitos benéficos no tratamento das neoplasias malignas [9].

O objetivo deste estudo foi investigar, na literatura, os efeitos da terapia nutricional suplementada com fungos medicinais em pacientes oncológicos.

Métodos

O presente estudo consiste em uma revisão, sobre o tema, de artigos científicos publicados em revistas indexadas nas bases de dados Medline, Lilacs, NCBI, Capes, SciELO, Google scholar e Cochrane, utilizando-se os descritores: fungos medicinais, fungos *Agaricaceae*, cogumelos comestíveis, alterações meta-

bólicas, alterações imunológicas, anorexia-caquexia e câncer, nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram selecionados artigos que atendiam aos seguintes critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 15 anos (1994-2009); que continham pelo menos um dos descritores selecionados; que relatavam a abordagem terapêutica dos fungos medicinais no câncer; ensaios clínicos randomizados e controlados, estudos experimentais, epidemiológicos, entre outros, seguidos de tratamento estatístico com significância de $p < 0,05$, além de livros sobre o tema em questão. Os critérios de exclusão utilizados foram: manuais, monografias, dissertações e teses; artigos em outros idiomas que não português, inglês e espanhol; estudos que não tratavam especificamente do tema; artigos anteriores ao ano de 1994.

Resultados e discussão

A palavra caquexia, derivada dos termos grego "*Kakos*" (mal) e "*bexis*" (condição), representa "uma condição debilitada de saúde" [12-15]. As principais manifestações e/ou alterações presentes em pacientes com câncer incluem: anorexia, fraqueza, saciedade precoce, alterações na sensibilidade do paladar, perda involuntária de peso, atrofia muscular esquelética e de órgãos viscerais, miopatia, depleção progressiva de massa magra e de tecido adiposo, anemia, hipalbuminemia, lactacidemia, hiperlipidemia e intolerância à glicose [1,4,10,11,14-17].

A anorexia é capaz de acometer 40% dos pacientes oncológicos no momento do diagnóstico, e em mais de dois terços dos pacientes no estágio avançado da doença [15]. Os principais fatores responsáveis pelo aparecimento da anorexia incluem disfagia, odinofagia, disgeusia, xerostomia, mucosite, náuseas, ansiedade, depressão, constipação e/ou diarreia, plenitude gástrica, medo de vomitar, dentre outros [15,16,18,19].

Nesse sentido, a caquexia é o resultado de causas complexas e multifatoriais decorrentes de diversas alterações metabólicas, baixa ingestão e/ou má absorção de nutrientes [10,16,20], aumento do dispêndio energético ou a combinação de ambos [10]. Essas alterações compreendem a resposta sistêmica inflamatória e o aumento na síntese hepática de proteínas

de fase aguda, culminando com depleção significativa de aminoácidos indispensáveis [10,12], promovendo, conseqüentemente, aumento da probabilidade de surgimento de infecções, úlceras de decúbito, edema, palidez intensa, astenia, mal-estar, deterioração física geral, letargia, perda ponderal, entre outros [15].

O hipermetabolismo extenuante, promovido pela desnutrição protéico-energética, indício frequente de neoplasia maligna, compromete a defesa imunológica do paciente, culminando com alterações nos componentes da imunidade específica e não-específica, o que ocasiona dificuldade nos processos de cicatrização de feridas operatórias, fístulas, aumento de infecções e alterações no metabolismo energético e protéico [2,4,9].

A participação de mediadores endógenos e do eixo neuroendócrino na gênese da caquexia é sugerida e envolve a ação de citocinas pró-inflamatórias, tais como fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interferon-gama (IFN- γ), além da liberação de neuro-hormônios como a leptina [2,4,9,10,16] e a grelina [15,16], e de fatores catabólicos derivados do próprio câncer [14,16] (Tabela I).

O aumento na taxa de captação da glicose pelas células tumorais está relacionado diretamente com grau de malignidade e poder de invasão celular da neoplasia maligna [21,22]. Nesse sentido, a intolerância à glicose, observada em pacientes com câncer, resulta de um aumento da resistência à insulina exógena e/ou endógena, e da liberação inadequada desta [15]. Ou seja, tanto o *turnover* quanto a taxa de oxidação da glicose aumentam proporcionalmente ao crescimento tumoral, porém, essas alterações podem oscilar de acordo com o estágio, o tipo histológico e a localização do tumor [15,16,22].

A oxidação da glicose a lactato nos tecidos periféricos e a ressíntese hepática de glicose a partir do lactato constituem importantes alterações metabólicas nos pacientes oncológicos, processo denominado ciclo de Cori. Porém, esse ciclo é energeticamente ineficiente e contribui parcialmente para o incremento do dispêndio energético, o que culmina com degradação tecidual, perda ponderal e muscular nesses pacientes [10,15,16,21-23]. Logo, as principais alterações no metabolismo dos carboidratos que ocorrem em pacientes com câncer são decorrentes do elevado *turnover* de glicose, aumento da gliconeogênese, intolerância à glicose, resistência à insulina com, conseqüente, hiperglicemia [5,10,16,20].

A depleção de tecido adiposo é responsável pela maior parte da perda ponderal observada em pacientes oncológicos. Isto ocorre devido às diversas alterações no metabolismo dos ácidos graxos, devido ao incremento da lipólise, aumento da oxidação lipídica, redução da lipogênese e da ação da lipase lipoprotéica, aumento da liberação de fatores tumorais lipolíticos e da lipase hormônio-sensível, resultando em hiperlipidemia [15,16,21,23]. Sendo assim, os pacientes com neoplasias malignas podem cursar com hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, devido, principalmente, ao incremento da lipólise sem o correspondente aumento da oxidação dos ácidos graxos. Evidências científicas sugerem que esse estado pode estar relacionado à inibição da atividade da lipase lipoprotéica e que tanto a reduzida atividade dessa enzima quanto o aumento na lipogênese hepática podem ser mediados por TNF- α e IL-1 [15,16,21-23].

Entre os possíveis mecanismos envolvidos no aumento da lipólise observada nos pacientes oncológicos, destacam-se reduzida ingestão oral, perda

Tabela I - Efeitos das principais substâncias envolvidas na gênese da caquexia do câncer.

Substâncias	Efeitos	Referências
TNF- α	Indução da lipólise; indução da glicogenólise; indução da proteólise no músculo periférico; estimulação da produção de IL-1 e IL-6.	2,9
IL-1	Estimulação da síntese hepática de ácidos graxos; promoção da secreção de triglicérides; elevação da lipólise; redução da atividade da enzima lipase lipoprotéica; supressão da ingestão alimentar.	2,4
IL-6	Degradação de proteínas musculares; aumento na síntese hepática de proteínas de fase aguda.	2,4
IFN-g	Atuação sinérgica com TNF- α ; redução da ingestão alimentar; inibição da enzima lipase lipoprotéica nas células adiposas.	2,4
Leptina	Na desnutrição protéico-energética: redução do apetite; elevação do gasto energético; ativação de circuitos catabólicos; supressão de circuitos anabólicos.	15,16
Grelina	Na síndrome da anorexia-caquexia (SAC): redução do apetite devido ao bloqueio na resposta adaptada ao jejum, visto que os níveis plasmáticos podem estar reduzidos em pacientes com SAC.	15,16

TNF- α = Fator de necrose tumoral-alfa; IL-1 = interleucina 1; IL-6 = interleucina 6; IFN-g = interferon-gama.

involuntária de peso, resposta do estresse à doença, resistência periférica à insulina e liberação de fatores lipolíticos pelo tumor [22]. Nesse sentido, lipólise, hiperlipidemia e ressíntese de gordura contribuem para a caquexia no câncer por constituírem um ciclo fútil [22] cujos mecanismos propostos para explicar essas alterações incluem as alterações induzidas por citocinas e as mediadas por fatores produzidos pelo tumor [21].

Atualmente, isolou-se da urina de pacientes caquéticos uma proteína denominada fator mobilizador de lipídeos, ausente em pessoas saudáveis, e que age diretamente no tecido adiposo por meio da hidrólise dos triglicérides a ácidos graxos livres e glicerol, por meio do aumento intracelular de adenosina monofosfato cíclico, de modo análogo aos hormônios lipolíticos [15,16,21,23].

O aumento do *turnover* protéico e subsequente perda de nitrogênio corpóreo tem sido reportado em 50% a 70% dos pacientes oncológicos desnutridos [20], sendo a depleção de tecido muscular considerada a principal responsável pela redução da sobrevida nesses pacientes [24]. As depleções protéicas são manifestadas principalmente pela atrofia do músculo esquelético, atrofia de órgãos viscerais, miopatia e hipoalbuminemia. A redução da massa protéica e atrofia esquelética predis põem os pacientes com câncer a um risco aumentado de infecções, dificuldades no processo de cicatrização de feridas, aumento da astenia e diminuição da capacidade funcional [15,16]. A hipoalbuminemia pode ser justificada pela prioridade do organismo em sintetizar as proteínas de fase aguda [16,25].

A supressão da síntese protéica pode ser resultante da diminuição dos níveis de insulinemia e da sensibilidade do músculo esquelético à insulina, ou ainda de taxas reduzidas de formação de proteínas por suplementação dos aminoácidos requeridos [15]. Devido ao elevado catabolismo protéico com consequente depleção de massa magra, o paciente oncológico se torna incapaz de conservar energia. A degradação protéica indevida fornece substrato para gliconeogênese que, por sua vez, não consegue ser suprimida através da infusão de glicose e/ou do adequado suporte nutricional. Sendo assim, a proteólise ocorre mesmo com incremento da gordura corpórea e ganho de peso [20].

A principal via de proteólise no câncer é a ubiquitina-proteasoma dependente de energia que atua na hidrólise protéica em diversas condições fisiológicas e fisiopatológicas, constituindo uma das explicações para o elevado gasto energético observado em pacientes que apresentam caquexia do câncer [21]. Isolou-se, recentemente, na urina de pacientes oncológicos caquéticos uma proteína denominada fator indutor de proteólise,

ausente na urina de indivíduos saudáveis, nos pacientes com perda de peso devido a trauma, cirurgia e sepse, e nos pacientes com neoplasias malignas com manutenção do peso corpóreo, que atua diretamente por meio da estimulação da via ubiquitina-proteasoma nas células musculares, constituindo-se elemento-chave para a degradação protéica presente na caquexia do câncer [15,16, 21,23].

Os tratamentos antineoplásicos também são capazes de exibir graus variados de desnutrição nos pacientes oncológicos [1,2,4,5]. A radioterapia tem como objetivo destruir as células neoplásicas malignas com o intuito de causar o mínimo efeito sobre os tecidos normais circunjacentes [26] e, dessa forma, age por efeito direto sobre a microcirculação do trato digestório [16], podendo culminar com complicações de distintas magnitudes, o que contribui para a piora do estado nutricional [16,27], com consequente redução da qualidade de vida [27]. A quimioterapia, por sua vez, ocasiona frequentemente diversos efeitos colaterais como náuseas, vômitos, alopecia, mielotoxicidade, desconforto abdominal, mucosite, diarreia, constipação, toxicidade pulmonar, cardiotoxicidade, lesões renais, entre outros [28], agravando o estado nutricional do paciente e interferindo na sua qualidade de vida [29]. Todos esses fatores são capazes de promover redução significativa da absorção dos nutrientes, tornando o paciente cada vez mais susceptível aos processos infecciosos [1,2,4,5].

Evidências científicas têm demonstrado que determinados fungos medicinais contêm substâncias bioativas capazes de modular o processo de carcinogênese nos diferentes estágios da doença, exercendo, dessa forma, efeitos benéficos na prevenção e no tratamento do câncer, constituindo uma imprescindível terapia alternativa contra as neoplasias malignas [1].

Os fungos medicinais têm sido amplamente utilizados devido às suas propriedades nutricionais, farmacológicas e organolépticas [1,2,4,30,31]. Estudos mostram a ação dos metabólitos presentes nestes fungos sobre várias enfermidades, tais como: doenças inflamatórias, trombose, tuberculose, asma alérgica, síndrome da imunodeficiência adquirida [32], dermatite atópica [31,32], diabetes mellitus, dislipidemia, aterosclerose [31,32], hepatite [31] e, principalmente, câncer [31,32].

Os fungos de interesse comercial no Brasil podem ser encontrados nas seguintes espécies: *Agaricus bisporus*, *Lentinus edodes*, *Pleurotus ostreatus*, *Agaricus blazei (brasiliensis)* e *Agaricus sylvaticus* [1]. Destacam-se pelo seu elevado aporte nutricional, visto que possuem a seguinte composição: água (90%), proteínas (10%-40%), lipídeos (2%-8%), carboidratos (3%-28%), fibras (3%-32%), sais minerais (8%-10%) e vita-

minas (quantidades-traço) [1,2,4,30]. Os principais sais minerais são potássio, cálcio, fósforo, magnésio, ferro, zinco e sódio e, as vitaminas principais incluem niacina, tiamina, riboflavina, biotina, ácido ascórbico e vitaminas A e D [1,4]. Além disso, os fungos apresentam baixo teor energético [31] e destacam-se por possuírem, em sua composição, as seguintes substâncias com princípio bioativo: arginina (imunomoduladora), triterpenos (hepatoprotetora, hipocolesterolêmica e antihipertensiva) [32], β -glucanas (antitumoral), β -proteoglicanas (antitumoral e antitrombotic), heteroglicanas (antitumoral), lectina (antitumoral, antimutagênica e hemaglutinizante), ergosterol (anticarcinogênica e inibidora da angiogênese), dentre outras [1,2,4] (Tabela II).

Ensaio clínico randomizado e controlado comprovam a eficácia dos fungos medicinais na terapia adjuvante de pacientes com neoplasias malignas. A administração suplementar de fungos medicinais *Agaricus sylvaticus*, por um período de três meses, em pacientes com adenocarcinoma de intestino grosso, em tratamento quimioterápico, foi capaz de promover benefício importante da função gastrointestinal por meio da melhoria tanto dos episódios diarreicos quanto da constipação em 91% dos casos, ao passo que, no grupo placebo, resultados inversos foram observados [33]. Observou-se também no grupo suplementado que 55% dos pacientes apresentaram melhoria na disposição, 36% ausência de alterações e somente 9% desânimo após a suplementação. Esses resultados não foram observados no grupo placebo, uma vez que 28% dos pacientes apresentaram tontura, 27% dores, 18% insônia, 9% fraqueza e 18% ausência de

alterações, demonstrando que o fungo *Agaricus sylvaticus* foi capaz de melhorar a qualidade de vida desses pacientes por meio da redução dos efeitos adversos quimioterápicos [34].

Outro estudo conduzido em 56 pacientes, no pós-operatório de câncer colorretal, separados em dois grupos: placebo e suplementado com *Agaricus sylvaticus*, por um período de seis meses, demonstrou que a suplementação dietética com este fungo foi capaz de promover melhora da disposição e do humor, redução das queixas de dores e das alterações do sono como insônia e noites mal dormidas, demonstrando aparente melhora da qualidade de vida desses pacientes, comparado ao grupo placebo [35] (Tabela III).

Um ensaio clínico realizado em pacientes com leucemia não-linfocítica aguda, em tratamento quimioterápico, mostrou que a suplementação nutricional com *Agaricus blazei* foi capaz de promover remissão tumoral completa em 80% dos pacientes suplementados, sendo que 20% permaneceram sem remissão e a taxa entre eritrócitos, granulócitos e grandes células nucleares retornaram aos níveis normais num período de 7-8 dias ao final da quimioterapia. No grupo placebo, os resultados foram os seguintes: 50% dos pacientes alcançaram completa remissão, 20% remissão parcial e 30% ausência de remissão tumoral. Observou-se também aumento significativo nas quantidades de IgM no grupo suplementado, porém estas modificações não foram detectadas no grupo placebo [36].

Outros ensaios clínicos controlados e randomizados comprovaram que a suplementação nutricional com fungos *Agaricus sylvaticus*, em pacientes no pós-operatório de câncer colorretal, foi capaz de promover

Tabela II - Algumas ações dos principais princípios bioativos contidos nos fungos medicinais.

Princípios bioativos	Ações
Glucana	Inibição do crescimento tumoral; ativação de células natural killer, linfócitos T e B, células complementares; elevação do número de macrófagos, monócitos, anticorpos, IL-2, IL-6, IFN- γ e TNF- α .
Proteoglicanas	Elevação da sobrevida de pacientes com câncer; promoção de alívio dos sintomas em pacientes oncológicos; estimulação das funções imunológicas; atuação na melhoria das funções do sistema retículo-endotelial.
Lectina	Atuação contra células cancerosas; inibição do crescimento de células cancerosas "in vitro" e "in vivo"; indução de apoptose nas células tumorais.
Ergosterol	Redução do volume e inibição do crescimento tumoral; inibição da neovascularização induzida pelo tumor em modelos experimentais.
Arginina	Inibição do crescimento tumoral; redução de perdas nitrogenadas; diminuição do tempo de internação hospitalar; elevação da atividade das células natural killer e T Helper; estimulação da síntese de IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α ; elevação da imunidade pela liberação do hormônio de crescimento, produção de óxido nítrico, hidroxiprolina, citocinas e poliaminas.
Glutamina	Elevação da função imunológica e intestinal; redução da bacteremia; diminuição dos danos na mucosa associados à quimioterapia; manutenção da integridade intestinal após quimioterapia e radioterapia; preservação do músculo esquelético; atuação na melhora do equilíbrio nitrogenado; diminuição do catabolismo; elevação da tolerância à quimioterapia.

Fonte: Adaptado de Fortes e Novaes [1].

redução significativa de colesterol total, triglicérides, ácido úrico e na glicemia de jejum desses pacientes, comparado com o grupo placebo, demonstrando que esse fungo apresenta imprescindíveis benefícios metabólicos [37,38]. Ruwei *et al.* [39] mostraram, em pacientes com câncer, em tratamento quimioterápico e/ou radioterápico, que uma mistura de extratos de seis fungos contendo distintos tipos de β -glucanas foi capaz de aumentar a secreção de IgA, a função dos monócitos e a atividade das células natural killer (Tabela III). Outro estudo demonstrou que a suplementação nutricional com fungo *Grifola frondosa* foi capaz de reduzir significativamente o tamanho do tumor, melhorar os testes séricos, reduzir os episódios de vômitos e aumentar o apetite em 86,7% das mulheres com câncer de mama em estágio avançado e tratadas com quimioterapia [40] (Tabela III).

Ao investigar os efeitos do fungo *Agaricus blazei* no estado imunológico e na qualidade de vida de pacientes oncológicos (câncer cervical, ovariano e endometrial) em tratamento quimioterápico, Ahn *et al.* [41] observaram que a atividade das células natural killer foi elevada significativamente no grupo suplementado em comparação ao grupo placebo. Observou-se também, no grupo *Agaricus blazei*, melhora importante de apetite, alopecia, estabilidade emocional e fadiga geral, sugerindo que este fungo apresenta efeitos benéficos em pacientes com câncer ginecológico submetidos à quimioterapia (Tabela III).

Um ensaio clínico controlado e randomizado, conduzido em pacientes com câncer gástrico separados em grupos placebo (quimioterapia) e experimental (quimioterapia mais polissacarídeo do fungo *Coriolus versicolor*), durante um período de um mês alternado

Tabela III - Ensaios clínicos randomizados e controlados em pacientes oncológicos após terapia nutricional suplementada com fungos medicinais.

Referência	População-alvo	Fungos medicinais	Resultados
35	Pacientes com câncer colorretal.	<i>Agaricus sylvaticus</i>	Melhora da disposição (de 67,86% para 85,71%) e do humor (de 60,71% para 85,71%); redução das queixas de dores (de 42,86% para 32,14%); da insônia (de 10,71% para 7,14%) e das noites mal dormidas (de 7,14% para 3,57%); melhora da adesão à prática de atividade física (de 7,14% para 35,71%) no grupo suplementado.
39	Pacientes com diversos tipos de câncer: gástrico, hepático, pulmonar, colorretal e nasofaríngeo.	<i>Agaricus blazei</i> , <i>Lentinus edodes</i> , <i>Grifola frondosa</i> , <i>Ganoderma lucidum</i> , <i>Coriolus versicolor</i> , <i>Cordyceps sinensis</i>	Alterações no trato digestório, em pacientes do grupo controle, após terapia quimioterápica e radioterápica; melhora no número total de eritrócitos menos expressiva que no grupo experimental; aumento da imunidade não específica, da secreção de IgA e melhora da atividade de células natural killer e monócitos após suplementação com o mix de fungos medicinais.
40	Pacientes com câncer de mama.	<i>Grifola frondosa</i>	Redução do tamanho tumoral, melhora nos testes séricos, redução de vômitos e aumento do apetite em 86,7% dos casos.
41	Pacientes com câncer cervical, ovariano e de endométrio.	<i>Agaricus blazei</i>	Aumento da atividade de células natural killer; melhora do apetite, alopecia, estabilidade emocional e fadiga no grupo suplementado.
42	Pacientes com câncer gástrico.	<i>Coriolus versicolor</i>	Aumento significativo na taxa de sobrevivência e na taxa de sobrevida geral.
46	Pacientes com câncer colorretal.	<i>Agaricus sylvaticus</i>	Aumento significativo de hemoglobina (de $13,03 \pm 2,54$ para $14,36 \pm 1,40$); hematócrito (de $40,00 \pm 6,91$ para $44,14 \pm 3,73$); hemácias (de $4,63 \pm 0,53$ para $5,00 \pm 0,52$); volume corpuscular médio (de $86,26 \pm 8,51$ para $88,44 \pm 5,03$); hemoglobina corpuscular média (de $27,79 \pm 4,36$ para $28,91 \pm 2,32$); concentração de hemoglobina corpuscular média (de $32,01 \pm 2,53$ para $32,53 \pm 1,15$); neutrófilos (de $55,99 \pm 11,89$ para $62,99 \pm 10,27$) e, redução significativa na glicemia de jejum (de $95,92 \pm 11,64$ para $92,86 \pm 6,82$) no grupo suplementado.

com um período de repouso semanal, comprovou que o grupo suplementado com *Coriolus versicolor* apresentou aumento significativo da sobrevivência por cinco anos e na taxa de sobrevida geral [42] (Tabela III). Outros estudos mostraram aumento significativo nas contagens de albumina, globulina [43], hematócrito, eritrócitos [44], leucócitos, linfócitos, basófilos, contagem total de linfócitos [45] em pacientes no pós-operatório de adenocarcinoma de intestino grosso após administração suplementar de fungos *Agaricus sylvaticus*, fatos não observados no grupo placebo. Fortes *et al.* [46], ao avaliarem os efeitos da suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* nos parâmetros hematológicos, imunológicos e na glicemia de jejum de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória, observaram melhora significativa nos níveis séricos de hematócrito, hemoglobina, eritrócitos, volume corpuscular médio, hemoglobina corpuscular média, concentração de hemoglobina corpuscular média, neutrófilos e na glicemia de jejum, fatos não observados no grupo placebo (Tabela III).

Investigar os efeitos hipolipidêmicos de polissacarídeos extraídos de *Pholiota nameko* (PNPS-1) foi o objetivo de um estudo experimental conduzido em ratos Wistar hiperlipidêmicos que demonstrou redução nos níveis séricos de colesterol total, triglicérides, lipoproteína de baixa densidade, fosfolipídeos e índice aterogênico, bem como aumento de lipoproteína de alta densidade nesses modelos experimentais, apresentando efeitos benéficos no metabolismo dos ácidos graxos [47].

Um estudo conduzido por Shomori *et al.* [48] com a utilização de extratos aquosos de *Grifola frondosa* na proliferação e morte celular de quatro linhagens de células cancerosas gástricas humanas (TMK-1, MKN28, MKN45 e MKN74) demonstrou que esse extrato é capaz de inibir a proliferação de todas as quatro linhagens celulares de maneira timo-dependente, bem como induzir a apoptose, apresentando efeitos anticancerígenos potenciais no câncer gástrico.

Taveira *et al.* [49] ao avaliarem os efeitos do *Agaricus sylvaticus* sobre os parâmetros hematológicos e bioquímicos de animais inoculados com tumor sólido de Walker 256 observaram melhora significativa nos níveis séricos de hematócrito, hemoglobina, proteína C reativa, uréia e triglicérides, indicando que esse fungo pode ser utilizado como adjuvante no tratamento do câncer.

Evidências científicas apontam que a principal substância responsável pelas propriedades imunofarmacológicas dos fungos medicinais é a β -glucana cujo provável mecanismo inclui o aumento da atividade de células T (e células T *helper*), indução da atividade citotóxica de macrófagos peritoneais, ativação da via

clássica ou alternativa do sistema complemento, aumento das proteínas de fase aguda e da sensibilidade à histamina, estimulação da atividade da interleucina IL-1 em monócitos humanos, dentre outras ações [9,50-54]. Porém, algumas espécies de fungos podem apresentar um importante efeito clínico-toxicológico devido à possível contaminação com metais pesados como arsênico, cádmio, mercúrio, chumbo e cobre, bem como substâncias radioativas como ^{137}Cs que podem estar presentes principalmente quando não houver adequado cuidado nas áreas de cultivo e com a água utilizada [1,4,31].

Um estudo *in vivo* sobre a toxicidade subcrônica de *Agaricus blazei* mostrou inexistência de alterações hematológicas e/ou histológicas e no aspecto geral dos animais, bem como óbitos durante o experimento após a administração deste fungo em diferentes concentrações por um período de 90 dias [55]. Da mesma forma, outro estudo *in vivo* sobre a toxicidade aguda de *Agaricus sylvaticus* mostrou que esta espécie também não apresenta toxicidade, visto que não foram encontradas nos animais estudados alterações clínicas, hematológicas e/ou histopatológicas [56].

Mukai *et al.* [57] acompanharam três casos de pacientes com câncer avançado em terapia adjuvante quimioterápica e que apresentaram danos hepáticos graves após a utilização de extrato do fungo *Agaricus blazei*. Observou-se, em um paciente, recuperação gradual das funções hepáticas após término do uso desse fungo e recidiva de deterioração hepática após reinício da utilização do mesmo. Os outros dois pacientes que também foram admitidos por danos hepáticos severos tinham iniciado o uso de *Agaricus blazei* vários dias antes da admissão. Em decorrência disso, os autores referiram não poder descartar a forte relação causal existente entre o extrato deste fungo e os danos hepáticos, apesar de a existência de diversos outros fatores que possam interferir neste processo como, por exemplo, a própria terapia adjuvante instituída.

Estudos mostram que reações alérgicas podem ser vistas em pessoas que apresentam hipersensibilidade aos componentes presentes nos fungos *Lentinus edodes* principalmente quando ingeridos *in natura*. Observou-se também que indivíduos que trabalhavam no cultivo e processamento de *Lentinus edodes* apresentaram dermatite de contato, asma, rinite e conjuntivite [58].

Talcot *et al.* [59] avaliaram a percepção de pacientes japoneses com câncer que consumiam extratos de *Agaricus blazei* por meio de um questionário auto-avaliado com intuito de desenvolver um instrumento para utilização em estudos randomizados futuros. Os pesquisadores observaram uma quantidade representativa de pacientes com câncer

familiar, sendo que a maioria tinha iniciado o consumo após o diagnóstico da neoplasia maligna. Além disso, os consumidores expressaram pontos de vistas positivos principalmente em relação aos benefícios mais subjetivos como bem estar físico e emocional. Concluíram, portanto, que os efeitos percebidos por estes pacientes são favoráveis e que o instrumento utilizado após validação constituirá um recurso adicional e útil nas experimentações que avaliam em pacientes oncológicos esta e outras substâncias da medicina complementar e alternativa.

Os estudos analisados demonstraram que a terapia nutricional suplementada com determinados fungos medicinais é capaz de exercer diversos efeitos benéficos em pacientes oncológicos, com consequente impacto na qualidade de vida e no prognóstico desses pacientes. Entretanto, as diferenças metodológicas dos estudos analisados, a falta de um tratamento estatístico para comparação dos resultados encontrados (metanálise) e a ausência de um método padrão para a identificação de materiais não publicados constituem algumas limitações do presente estudo. Nesse sentido, mais estudos são necessários para elucidar detalhadamente os mecanismos de ação dos princípios bioativos presentes nesses fungos medicinais e estabelecer a dose terapêutica utilizada nas diversas situações clínicas.

Conclusão

Os estudos analisados demonstraram que a suplementação dietética com fungos medicinais é capaz de promover benefícios metabólicos, imunológicos, dentre outros e, conseqüentemente, sobre a qualidade de vida e o prognóstico de pacientes oncológicos, constituindo-se em uma promissora terapia adjuvante no câncer. Ensaios clínicos controlados e randomizados adicionais são necessários para comprovar os reais efeitos apresentados, bem como a efetividade, a dose segura e benéfica dos fungos medicinais em diferentes condições e/ou situações clínicas.

Referências

- Fortes RC, Novaes MRCG. Efeitos da suplementação dietética com cogumelos Agaricales e outros fungos medicinais na terapia contra o câncer. *Rev Bras Cancerol* 2006;52(4):363-71.
- Novaes MRCG, Fortes RC. Efeitos antitumorais de cogumelos comestíveis da família Agaricaceae. *Nutrição Brasil* 2005;4(4):207-17.
- Fortes RC, Recóva VL, Melo AL, Novaes MRCG. Hábitos dietéticos de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória. *Rev Bras Cancerol* 2007;53(3):277-89.
- Novaes MRCG, Fortes RC, Garcez LC. Cogumelos comestíveis da família Agaricaceae: aspectos nutricionais e atividade farmacológica no câncer. *Rev Soc Bras Farm Hosp* 2004;(5):15-20.
- Faria FA, Campos CS, Fortes RC. Terapia nutricional enteral em pacientes oncológicos: uma revisão da literatura. *Com Cien Saúde* 2008;19(1):61-70.
- Suba Z, Ujvári M. Disorders of glucose metabolism and risk of oral cancer. *Fogorv Sz* 2007;100(5):250-7.
- Hagyvási K, Tullasay Z. Role of obesity in colorectal carcinogenesis. *Orv Hetil* 2007;148(51):2411-6.
- Anisimov VN. Biology of aging and cancer. *Cancer Control* 2007;14(1):23-31.
- Fortes RC, Taveira VC, Novaes MRCG. The immunomodulator role of β -D-glucans as co-adjuvant for cancer therapy. *Rev Bras Nutr Clin* 2006;21(2):163-8.
- Lelbach A, Muzes G, Feher J. Current perspectives of catabolic mediators of cancer cachexia. *Med Sci Monit* 2007;13(9):168-73.
- Fortunati N, Manti R, Birocco N, Pugliese M, Brignardello E, Ciuffreda L et al. Pro-inflammatory cytokines and oxidative stress/ antioxidant parameters characterize the bio-humoral profile of early cachexia in lung cancer patients. *Oncol Rep* 2007;18(6):1521-7.
- Martignoni ME, Kunze P, Friess H. Cancer cachexia. *Molecular Cancer* 2003;2(1):36-9.
- Sarhill N, Mahmoud F, Walsh D, Nelson KA, Komurcu S, Davis M et al. Evaluation of nutrition status in advanced metastatic cancer. *Support Care Cancer* 2003;11(10):652-59.
- Waitzberg DL, Nardi LD, Ravacci G, Torrinas R. Síndrome da anorexia e caquexia em câncer: abordagem terapêutica. In: Waitzberg DL: *Dieta, Nutrição e Câncer*. São Paulo: Atheneu; 2004. p.334-52.
- Silva MPN. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. *Rev Bras Cancerol* 2006;52(1):59-77.
- Ferreira FO. Caquexia do câncer. In: Ikemori EHA, Oliveira T, editores. *Nutrição em oncologia*. São Paulo: Marina e Tecmedd; 2003. p.419-45.
- Huhmann MB, Cunningham RS. Importance of nutritional screening in treatment of cancer-related weight loss. *Lancet Oncology* 2005;6(5):334-43.
- Baxter YC, Waitzberg DL. Qualidade de vida do paciente oncológico. In: Waitzberg DL. *Dieta, nutrição e câncer*. São Paulo: Atheneu; 2004. p.573-80.
- Calil HM, Fernandes FN, Scippa AM, Quarantini L. Depressão em pacientes com câncer: diagnóstico e tratamento. *Câncer Hoje* 2006;4(14):4-7.
- Rivadeneira DE, Evoy D, Fahey III TJ, Liemberman MD, Daly JM. Nutritional support of the cancer patient. *CA Cancer J Clin* 1998;48(2):69-80.
- Waitzberg DL, Alves CC, Torrinas RSM, Jesus RP. Alterações metabólicas no câncer. In: Waitzberg DL: *Dieta, Nutrição e Câncer*. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 277-88.
- Montagnini AL, Perini MV. Alterações metabólicas do câncer. In: Ikemori EHA, Oliveira T, eds. *Nutrição em oncologia*. São Paulo: Marina e Tecmedd; 2003. p. 35-44.
- Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA A Cancer J Clin* 2002;52(2):72-91.
- Tisdale MJ. Metabolic abnormalities in cachexia and anorexia. *Nutrition* 2000;16(10):1013-4.

25. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;34(3):137-68.
26. Salvajoli JV, Silva MLG. Radioterapia. In.: Ikemori EHA, Oliveira T, eds. *Nutrição em oncologia*. São Paulo: Marina e Tecmedd; 2003. p.190-204.
27. Sawada NO, Dias AM, Zago MME. O efeito da radioterapia sobre a qualidade de vida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço. *Rev Bras Cancerol* 2006;52(4):323-29.
28. Gimenez DL. Quimioterapia. In.: Ikemori EHA, Oliveira T, eds. *Nutrição em oncologia*. São Paulo: Marina e Tecmedd; 2003. p.179-88.
29. Caro MM, Laviano A, Pichard C, Candela CG. Relationship between nutritional intervention and quality of life in cancer patients. *Nutr Hosp* 2007;22(3):337-50.
30. Taveira VC, Reis MA, Silva MF, Sala BHA, Novaes MRCG. Efeitos do tratamento com *Agaricus sylvaticus* sobre a anemia e os níveis de proteína C reativa em animais com tumor sólido de Walker 256. *Com Ciências Saúde* 2007;18(3):221-6.
31. Firenzuoli F, Gori L, Lombardo G. The medicinal mushroom *Agaricus blazei* Murrill: review of literature and pharmaco-toxicological problems. *Evid Based Complement Alternat Med* 2008;5(1):3-15.
32. Taveira VC, Novaes MRCG. Consumo de cogumelos na nutrição humana: uma revisão da literatura. *Com Ciências Saúde* 2007;18(4):315-22.
33. Fortes RC, Novaes MRCG, Recóva V, Melo A. Gastrointestinal alterations after three months of nutritional supplementation with *Agaricus sylvaticus* mushroom in patients with adenocarcinoma of gross intestine. *Proceedings of the I World Congress of Public Health Nutrition/ VII National Congress of the Spanish Society of Community Nutrition and Public Health Nutrition*; 2006 September 28-30; Barcelona, Spain: NS 2006. p.237.
34. Fortes RC, Novaes MRCG, Recóva V, Melo A. Quality of life during dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* in patients with adenocarcinoma of gross intestine in postsurgical chemotherapy treatment. *Proceedings of the I World Congress of Public Health Nutrition/ VII National Congress of the Spanish Society of Community Nutrition and Public Health Nutrition*; 2006 September 28-30; Barcelona, Spain: NS 2006. p.237.
35. Fortes RC, Recóva VL, Melo AL, Novaes MRCG. Qualidade de vida de pacientes com câncer colorretal em uso de suplementação dietética com fungos *Agaricus Sylvaticus* após seis meses de segmento: ensaio clínico aleatorizado e placebo-controlado. *Rev Bras Coloproct* 2007; 27(2): 130-8.
36. Shimizu S, Kitada H, Yokota H, Yamakawa J, Murayama T, Izumi H et al. Activation of the alternative complement pathway by *Agaricus blazei* Murril. *Phytomedicine* 2002;9(6):536-45.
37. Novaes MRCG, Fortes RC, Recóva VL, Melo AL. Biochemical parameters of colorectal cancer patients using diet with *Agaricus sylvaticus* mushroom: randomized study. *Proceedings of the World Congress on Gastrointestinal Cancer 2007, 28 June-July 1. Barcelona, Spain. P-0017. In: Annals of Oncology 2007; 18(7S): vii36.*
38. Novaes MRCG, Fortes RC, Recóva VL, Melo AL. Glycemia levels of colorectal cancer patients using *Agaricus sylvaticus* mushroom: placebo-controlled clinical trial. *Proceedings of the World Congress on Gastrointestinal Cancer 2007, 28 June-July 1. Barcelona, Spain. P-0018. In: Annals of Oncology 2007;18(7S): vii36.*
39. Ruwei W, Yiyuan X, Peijun P, Xingli W, Holliday JC. Immune fx clinical trial of immune assist (a specific mixture of 6 medicinal mushroom extracts). *Recovery Biostructural Medicine - Biomedica* 2001;32-36.
40. Dolby V. An extract from maitake mushroom is an important anti-cancer. *Better Nutrition* 1997;59(8):38.
41. Ahn WS, Kim DJ, Chae GT, Lee JM, Bae SM, Sin JI, Kim YW, Namkoong SE, Lee IP. Natural killer cell activity and quality of life were improved by consumption of a mushroom extract, *Agaricus blazei* Murill Kyowa, in gynecological cancer patients undergoing chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(4):589-94.
42. Nakazato H, Koike A, Saji S, Ogawa N, Sakamoto J. Efficacy of immunochemotherapy as adjuvant treatment after curative resection of gastric cancer. *Lancet* 1994;343(8906):1122-6.
43. Fortes RC, Novaes MRCG, Recóva V, Melo A. Evaluation of total lymphocytes count and plasma proteins in patients with colorectal cancer supplemented with *Agaricus sylvaticus* fungus. *Proceedings of the I World Congress of Public Health Nutrition/ VII National Congress of the Spanish Society of Community Nutrition and Public Health Nutrition*; 2006 September 28-30; Barcelona, Spain: NS 2006. p.237.
44. Fortes RC, Novaes MRCG, Recóva V, Melo A. Quality of life during dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* in patients with adenocarcinoma of gross intestine in postsurgical chemotherapy treatment. *Proceedings of the I World Congress of Public Health Nutrition/ VII National Congress of the Spanish Society of Community Nutrition and Public Health Nutrition*; 2006 September 28-30; Barcelona, Spain: NS 2006. p.237.
45. Fortes RC, Novaes MRCG, Recóva VL, Melo AL. The impact of dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* on immune functions of post-surgical patients with colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Proceedings of the I World Congress of Public Health Nutrition/ VII National Congress of the Spanish Society of Community Nutrition and Public Health Nutrition*; 2006 September 28-30; Barcelona, Spain: NS 2006. p.237.
46. Fortes RC, Novaes MRCG, Recóva VL, Melo AL. Immunological, hematological, and glycemia effects of dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* on patient's colorectal cancer. *Exp Biol Med* 2009;234:53-62.
47. Li H, Zhang M, Ma G. Hypolipidemic effect of the polysaccharide from *Pholiota nameko*. *Nutrition* 2009;1-7.
48. Shomori K, Yamamoto M, Arifuku I, Teramachi K, Ito H. Antitumor effects of a water-soluble extract from Maitake (*Grifola frondosa*) on human gastric cancer cell lines. *Oncol Rep* 2009;22(3):615-20.
49. Taveira VC, Novaes MRCG, Reis MA, da Silva MF. Hematologic and metabolic effects of dietary

- supplementation with *Agaricus sylvaticus* fungi on rats bearing solid walker 256 tumor. *Exp Biol Med* 2008;233:1341-47.
50. Oka M, Hazama S, Suzuki M, Wang F, Wadamori K, Iizuka N, Takeda S, Akitomi Y, Ohba Y, Kajiwara K, Suga T and Suzuki T. In vitro and in vivo analyses of human leucocyte binding the antitumor polysaccharide lentinan. *Int J Immunopharmacol* 1996;18(03): 211-6.
 51. Poutsika DD, Mengozzi M, Vannier E, Sinha B and Dinarello CA. Cross-Linking of the β -glucan receptor on human monocytes results in interleukin-1 receptor antagonist but not interleukin-1 production. *Blood* 2003;82(12):3695-3700.
 52. Moradali MF, Mostafavi H, Ghods S, Hedjaroude GA. Immunomodulating and anticancer agents in the realm of macromycetes fungi. *Int Immunopharmacol* 2007;7(6):701-24.
 53. Chen J, Serviour R. Medicinal importance of fungal beta (1-->3), (1-->6)-glucans. *Mycol Res* 2007;111(6):635-52.
 54. Volman JJ, Helsper JP, Wei S, Baars JJ, van Griensven LJ, Sonnenberg AS et al. Effects of mushroom-derived beta-glucan-rich polysaccharide extracts on nitric oxide production by bone marrow-derived macrophages and nuclear factor-kappaB transactivation in Caco-2 reporter cells: Can effects be explained by structure? *Mol Nutr Food Res* 2010;54(2):268-76.
 55. Kuroiwa Y, Nishikawa A, Imazawa T, Kanki K, Kitamura Y, Umemura T et al. Lack of subchronic toxicity of an aqueous extract of *Agaricus blazei* Murrill in F344 rats. *Food Chem Toxicol* 2005;43(7):1047-53.
 56. Novaes MRCG, Novaes LCG, Melo A, Recôva V. Avaliação da toxicidade aguda do cogumelo *Agaricus sylvaticus*. *Com Ciências Saúde* 2007;18(3):227-36.
 57. Mukai H, Watanabe T, Ando M, Katsumata N. An alternative medicine, *Agaricus blazei*, may have induced severe hepatic dysfunction in cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36(12):808-10.
 58. Aalto-Korte K, Susitaival P, Kaminska R, Mäkinen-Kiljunen S. Occupational protein contact dermatitis from shiitake mushroom and demonstration of shiitake specific immunoglobulin E. *Contact Dermatitis* 2005;53(4):211-3.
 59. Talcott JA, Clark JA, Lee IP. Measuring perceived effects of drinking an extract of basidiomycetes *Agaricus blazei* murrill: a survey of Japanese consumers with cancer. *BMC Complement Altern Med* 2007;7:32.

Original

The effects of *Agaricus sylvaticus* fungi dietary supplementation on the metabolism and blood pressure of patients with colorectal cancer during post surgical phase

R. Costa Fortes¹ and M.^a R. Carvalho Garbi Novaes²

¹Science and Education School Sena Aires, University of Brasília - DF, Paulista University - DF, Brazil. ²School of Medicine, Institute of Health Science (ESCS/FEPECS/SESDF), University of Brasília - DF, Brazil.

Abstract

Introduction: Metabolic, biochemical and enzymatic alterations are common in patients with cancer. Medicinal fungi has been used as adjuvants in cancer therapy due to its immunomodulatory and nutritional effects.

Objective: The objective of this study was to evaluate the metabolic and blood pressure effects on patients with colorectal cancer after dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus*.

Methods: The methodology used was a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial conducted at the Base Hospital of the Federal District-Brazil. Samples of 56 patients with colorectal cancer, divided into two groups: *Agaricus sylvaticus* (30 mg/kg/day) and placebo. Three serum evaluations were conducted throughout the treatment: glucose, total cholesterol, triglycerides, uric acid, urea, creatinine, alkaline phosphatase; total, direct and indirect bilirubin; aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase; immunoglobulins A (IgA), G (IgG) and M (IgM); total proteins and protein fractions; blood pressure levels were measured as well. The results were analyzed by Microsoft Excel 2003 and SPSS 14.0 programs, Student's t test, F statistical test, with $p \leq 0.05$.

Results: The *Agaricus sylvaticus* group presented a significant reduction of fasting plasma glucose ($p = 0.02$), total cholesterol ($p = 0.01$), creatinine ($p = 0.05$), aspartate aminotransferase ($p = 0.05$), alanine aminotransferase ($p = 0.04$), IgA ($p = 0.0001$), IgM ($p = 0.02$), systolic blood pressure ($p = 0.0001$) and diastolic blood pressure ($p = 0.0001$). These alterations were not observed in the placebo group.

Conclusions: Results suggest that dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* is capable of providing metabolic benefits to the biochemical, enzymatic and blood pressure parameters of patients with colorectal cancer in the postsurgical phase.

(Nutr Hosp. 2011;26:176-186)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4129

Key words: *Agaricus sylvaticus* fungi. Metabolic alterations. Blood pressure. Cancer

Correspondence: Renata Costa Fortes.
Science and Education School Sena Aires,
University of Brasília.
QI 14, CJJ. CS 26. Guarã 1/DF.
CEP: 71.015-100 Brazil.
E-mail: renatafortes@yahoo.com.br

Recibido: 21-VII-2010.
Aceptado: 13-X-2010.

EFFECTOS DE LA SUPLEMENTACIÓN DIETÉTICA CON HONGOS *AGARICUS SYLVATICUS* EN EL METABOLISMO Y LA PRESIÓN ARTERIAL EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL EN LA FASE POSTOPERATORIA

Resumen

Introducción: Las alteraciones en los parámetros bioquímicos enzimáticos son comunes en pacientes con cáncer. El hongo medicinales se ha utilizado como coadyuvante para el tratamiento contra el cáncer debido a sus sustancias inmunomoduladoras.

Objetivos: El objetivo de este estudio fue evaluar el metabolismo y la presión arterial de los pacientes con cáncer colorrectal después suplementación dietética con hongo *Agaricus sylvaticus*.

Métodos: La metodología utilizada fue un ensayo clínico clínico, aleatorizado, ciego, placebo-controlado desarrollado en el Hospital de Base del Distrito Federal-Brasil. Una muestra de 56 pacientes con cáncer colorrectal separados en dos grupos: *Agaricus sylvaticus* (30 mg/kg/día) y placebo. Tres evaluaciones de glucosa sérica, colesterol total, triglicéridos, ácido úrico, urea, creatinina, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, directa e indirecta, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa, inmunoglobulina A (IgA), G (IgG) y M (IgM); proteínas totales y fracciones se realizaron, y midieron los niveles de presión arterial durante el tratamiento. Los resultados fueron analizados con Microsoft Excel 2003 y SPSS 14.0 con una significación de $p \leq 0.05$.

Resultados: Observado en *Agaricus sylvaticus*, reducción significativa de la glucosa ($p = 0.02$), colesterol total ($p = 0.01$), creatinina ($p = 0.05$), aspartato aminotransferasa ($p = 0.05$), alanina aminotransferasa ($p = 0.04$), IgA ($p = 0.0001$), IgM ($p = 0.02$), presión arterial sistólica ($p = 0.0001$) y la presión arterial diastólica ($p = 0.0001$); resultados no observados en el grupo placebo.

Conclusiones: Los resultados sugieren que la suplementación dietética con hongos *Agaricus sylvaticus* es capaz de ejercer beneficios metabólicos y los parámetros bioquímicos, enzimáticos y la presión arterial de los pacientes con cáncer colorrectal en la fase postoperatoria.

(Nutr Hosp. 2011;26:176-186)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4129

Palabras clave: Hongos *Agaricus sylvaticus*. Alteraciones metabólicas. Presión arterial. Cáncer.

Introduction

Colorectal cancer is one of the most common types of malignancies^{1,2} with around 600,000 cases diagnosed annually worldwide.³

The factors that contribute to the development of colorectal cancer have yet to be entirely clarified.¹ Alterations in the natural history of the disease, changes in eating habits and advances in diagnosis and treatment have been proposed.³

Metabolic abnormalities are common in patients with cancer, which culminates in alterations of the biochemical and enzymatic parameters with consequent increase in mortality.^{4,6}

The main goals for colorectal cancer patients with no chance of cure include: local control of disease, sphincter preservation; improved quality of life and prolonged survival.⁷

With the purpose of improving the quality of life of cancer patients, adjuvant therapeutic strategies along with traditional treatments, have been tested in recent years with the use of edible fungi, particularly *Agaricaceae*.⁸⁻¹¹

Scientific evidence have attested the presence of bioactive substances in *Agaricaceae* fungi with essential nutritional and metabolic properties including: glucans, proteoglycans, ergosterol, lectins and arginine.^{8,9,12,13}

Agaricus sylvaticus fungi, belonging to the family *Agaricaceae*, are part of a Brazilian species used in clinical trials conducted in immunosuppressed patients and has attracted considerable attention due to the presence of pharmacologically active substances capable of acting as adjuvants in cancer therapy.^{5,14}

The purpose of this study is to assess metabolic and blood pressure effects of a dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* in postsurgical patients with colorectal cancer, treated at a public hospital in the Federal District, Brazil.

Methods

Study design

The study consists of a randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial, which was approved by the Ministry of Health Research Ethics Committee - Federal District-Brazil, under protocol 051/2004. Terms of free consent were obtained from patients, who voluntarily participated after acknowledging study procedures. Work was developed at the Ambulatory Care of Proctology in a Tertiary-Level Base Hospital of the Federal District in Brazil. The study was carried out from November 2004 to July 2006.

The sample

The sample consisted of patients with cancer of the large intestine, divided in two groups: placebo and sup-

plemented with *Agaricus sylvaticus* fungi, having complied with the following criteria for inclusion: patients aged twenty or older, with colorectal cancer in post-surgery phase, from three months to two years of surgical intervention. Were excluded: pregnant women, breast feeding infants, physically disabled patients, patients submitted to alternative therapy, patients with any other non transmissible chronic disease or undergoing metastasis processes.

Agaricus sylvaticus extract

The *Agaricus sylvaticus* was first described in Switzerland and has wide geographical distribution, occurring naturally in Brazil. Its identification was confirmed by fungus expert Dr. David N. Pegler of the Royal Botanic Gardens of London whose paper was provided by the Botany Institute of the State Environment Secretariat, São Paulo on 10/11/1995.

The *Agaricus sylvaticus* fungus, family *Agaricaceae*, popularly known as the "Sun Mushroom" or "Cogumelo do Sol", was acquired from a producer from the Tapiraí region in the countryside of São Paulo State. The fungus extract was obtained by soaking dehydrated material in hot water for 30 minutes, liquefied, bolted and dried in a drying box. The chemical composition of the final solution was analyzed by the Japan Food Research Laboratories Center by HPLC method and results attested the presence of carbohydrates (18.51 g/100 g), lipids (0.04 g/100 g), ergosterol (624 mg/100 g), proteins (4.99 g/100 g), amino-acids (arginine-1.14%; lysine-1.23%; histidine-0.51%, phenylalanine-0.92%, tyrosine-0.67%, leucine-1.43%, methionine-0.32%, valine-1.03%, alanine-1.28%, glycine-0.94%, proline-0.95%, glutamic acid-3.93%, serine-0.96%, threonine-0.96%, aspartic acid-1.81%, tryptophan-0.32%, cysteine-0.25%) and micronutrients in trace quantities.

The dried extract was compressed into tablets, following pharmacotechnical procedures and the dosage supplemented to the control group was the equivalent of 30 mg/kg/day, divided into two daily intakes (six tablets daily, three in the morning three in the afternoon, between meals), taking into consideration the average weight of the studied population during a six-month period. The placebo group received the same number of tablets with resembling ingredients and the same amount of calories (starch), but without *Agaricus sylvaticus* extract.

Clinical evolution

Patients were monitored for six months. During the first three months, consultations were scheduled every 15 days for clinical evaluation, and towards the final months, every 30 days.

At first, all patients remained on their usual diet but, throughout treatment, received general orientation on

how to maintain a healthy diet. After six months of monitoring, all patients were prescribed a personal diet and were sent to other health professionals when necessary.

Three laboratory tests were performed for analysis of metabolic, biochemical and enzymatic profile of patients: one before the beginning of the supplementation, one after three months of treatment and one at the end of the treatment (after six months).

The tests performed were glucose, total cholesterol (TC), triglycerides (TG), uric acid, urea, creatinine, alkaline phosphatase, total (TB), direct (DB) and indirect (IB) bilirubin, aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT), immunoglobulins A (IgA), G (IgG) and M (IgM), total proteins and protein fractions.

In addition to these tests, blood pressure levels were assessed at every consultation. However, for statistical purposes, the average of confronted results was weighed at three distinct stages: before beginning supplementation, after three and six months subsequently.

All patients were contacted by researchers weekly by telephone to clarify doubts, check adequate use of the mushroom and confirm appointments in view of guaranteeing major adhesion to treatment and continuity of the study.

Dropouts were deemed as: patients who only showed up for the first appointment; those who did not come to consultations during the six-month period; those who had less than three examinations. Patients who died before the end of the treatment were not included in the sample.

Laboratorial evaluation

The collection of blood was realized upon the criterion of 12h fasting patients. Collected material was placed in vacuum tubes for serum obtention, having followed protocols recommended by the Brazilian Society of Pathology for Collection of Venous Blood.¹⁵

Examinations were carried out at the Base Hospital Laboratory of Clinical Pathology of the Health Ministry-Federal District. Collected samples were centrifuged and analyzed in a 3000 TARGA device-Random Access Chemistry Analyzer, using Wiener kits while following laboratorial procedures.

Analyses of glucose, total cholesterol, triglycerides and uric acid were determined by the enzymatic colorimetric method. Urea, creatinine and alkaline phosphatase were analyzed by enzyme kinetic method together with total bilirubin and bilirubin fractions by DPD method. AST and ALT were analyzed by optimized UV method (IFCC). IgA, IgG and IgM were measured by immunoturbidimetry. Total protein and protein fractions by colorimetric biuret method and after determination of these fractions, the albumin/globulin ratio (A/G) were calculated.

Test results were analyzed according to standardized reference values of the State Health Secretariat Laboratory-Federal District.

Blood pressure assessment

To measure blood pressure, we used an aneroid sphygmomanometer and Tycos® stethoscope previously calibrated for adults. Measurements were constantly taken in the right arm with the patient seated. The systolic blood pressure (SBP) was recorded in the first Korotkoff phase (appearance of the noise), and diastolic blood pressure (DBP) was recorded in the fifth Korotkoff phase (disappearance of the noise). All patients were submitted to two or three measurements of blood pressure during consultations, whereby values obtained in the second blood pressure measurement were considered as the final analysis. The VI Joint National Committee-JNC¹⁶ criterion was used for defining arterial hypertension (mmHg). Thus, the individuals with SBP \geq 140 mmHg and/or DBP \geq 90 mmHg were considered hypertensive, and those with SBP < 140 mmHg and/or DBP < 90 mmHg normotensive.

Statistical analysis

Values presented were compared and analyzed using the *t*-student and F statistical test, realized by the Microsoft, Excel version 2003 and SPSS (*Statistical Package of the Social Sciences*, SPSS Inc., Chicago, USA) for Windows version 14.0 programs with value of significance for $p \leq 0.05$.

Results

Characteristics of study population

A total of 92 patients with colorectal cancer who met the criteria for inclusion and exclusion agreed to participate in the study. Of these, 22 who were part of the pilot study were dismissed before the end of the study, and consequently, excluded from the final sample. Seventy patients started the study, and of these, four died and ten withdrew for various reasons. The final sample consisted of 56 patients (24 men and 32 women), stages I ($n = 12$), II ($n = 16$) and III ($n = 28$), separated into two groups: placebo ($n = 28$) and supplemented with *Agaricus sylvaticus* fungi ($n = 28$) (fig. 1).

In the placebo group ($n = 28$), the average age was 59.14 ± 12.95 years. In relation to gender, 57.1% ($n = 16$) were female and 42.9% ($n = 12$) male. Patients supplemented with *Agaricus sylvaticus* ($n = 28$) were between 56.34 ± 15.53 years of age. In relation to gender, female represented 57.1% ($n = 16$) and male 42.9% ($n = 12$).

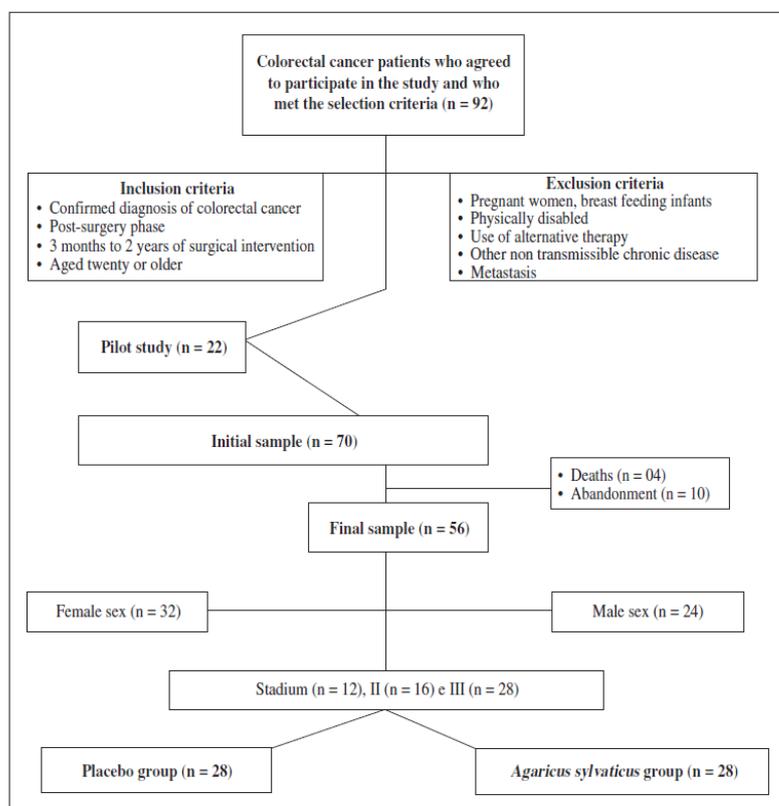


Fig. 1.—Diagram of the randomized clinical trial.

In the placebo group, observations concluded that, 46.43% ($n = 13$) of patients were between the age of 45 and 60; 42.86% ($n = 12$) were between the age of 60 and 80 and only 10.71% ($n = 3$) were between 30 and 45 years old. There were no individuals under the age of 30 (table I). In the supplemented group, 46.43% ($n = 13$) of patients were between the age of 60 and 80; 35.71% ($n = 10$) were between 45 and 60 years old; 10.71% ($n = 3$) were under the age of 30 and only 7.14% ($n = 2$) were aged between 30 and 45 (table I).

As for the stadium, 50.00% ($n = 14$) of patients in both groups belonged to stadium III. In stadium II, 35.71% ($n = 10$) of patients belonged to the placebo group and 21.43% ($n = 6$) belonged to the group supplemented with *Agaricus sylvaticus*. In stadium I, 14.29% ($n = 4$) of patients belonged to the placebo group and 28.57% ($n = 8$) to the supplemented group (table I).

It was observed that 7.14% ($n = 2$) of patients were smokers. In the placebo group, 17.86% ($n = 5$) were ex-smokers and 75.00% ($n = 21$) non-smokers. In the supplemented group, 28.57% ($n = 8$) were ex-smokers and 64.29% ($n = 18$) had never smoked (table I).

Regarding alcoholism, 17.86% ($n = 5$) of patients supplemented with *Agaricus sylvaticus* related alco-

holic beverage consumption, while in the placebo group this number reached 10.71% ($n = 3$) (table I).

In both groups 7.14% ($n = 2$) of patients practiced some physical activity (table I). After six months of treatment, an increased number of patients were observed to have adhered to physical activity, 21.43% ($n = 6$) and 35.71% ($n = 10$) in the placebo and *Agaricus sylvaticus* groups, respectively.

Effects of *Agaricus sylvaticus* in glucose and lipid metabolism

Initially, the placebo group had an average of fasting glucose concentration of 94.36 ± 15.34 mg/dL, and after three months a significant increase to 98.12 ± 15.54 mg/dL ($p = 0.03$) occurred, remaining at normal levels (70-110 mg/dL); during the sixth months of supplementation a significant increase was observed once again in plasma glucose concentration of 98.52 ± 9.03 mg/dL ($p = 0.01$), remaining within normal levels (fig. 2). Similarly, the group supplemented with *Agaricus sylvaticus* had an average glucose concentration of 95.92 ± 11.64 mg/dL in the beginning, which after three months was reduced to 94.88 ± 12.24 mg/dL, though

Table I
Characteristics of the studied population, n = 56

Characteristics	Groups			
	Placebo (n = 28)		Agaricus sylvaticus (n = 28)	
	n	Fp*	n	Fp*
Sex				
Female	16	57,10%	16	57,10%
Male	12	42,90%	12	42,90%
Age				
< 30 years	00	0,00%	03	10,71%
≥ 30 and < 45 years	03	10,71%	02	7,14%
≥ 45 and < 60 years	13	46,43%	10	35,71%
≥ 60 and < 80 years	12	42,86%	13	46,43%
Stadium				
Stadium I	04	14,29%	08	28,57%
Stadium II	10	35,71%	06	21,43%
Stadium III	14	50,00%	14	50,00%
Tobaccoism				
Non-smoker	21	75,00%	18	64,29%
Ex-smoker	05	17,86%	08	28,57%
Smoker	02	7,14%	02	7,14%
Alcoholic beverage				
Non-alcoholic	25	89,29%	23	82,14%
Alcoholic	03	10,71%	05	17,86%
Physical activity				
Non-sedentary	02	7,14%	02	7,14%
Sedentary	26	92,86%	26	92,86%

*Fp = percentage frequency.

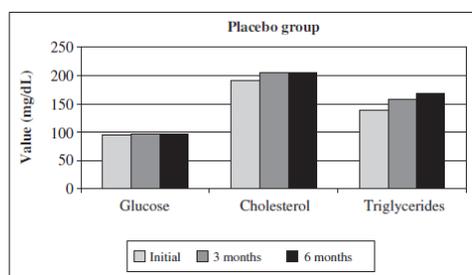


Fig. 2.—Evolution of fasting plasma glucose, total cholesterol and triglycerides in the placebo group during the entire monitoring period (n = 56).

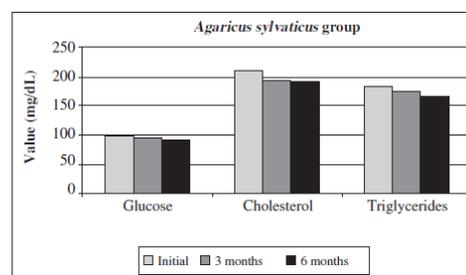


Fig. 3.—Evolution of fasting plasma glucose, total cholesterol and triglycerides in the Agaricus sylvaticus group during the entire monitoring period (n = 56).

statistically non-significant ($p = 0.65$). During sixth months of supplementation, a more significant reduction of fasting plasma glucose levels occurred; from 94.88 ± 12.24 mg/dL to 92.86 ± 6.82 mg/dL ($p = 0.01$) (fig. 3).

As for the analysis of total cholesterol (reference value = 140-200 mg/dL) the following results were

observed: the placebo group had an initial total cholesterol of 192.71 ± 35.70 mg/dL, after three months it was observed an increase (from 192.71 ± 35.70 mg/dL to 204.68 ± 56.09 mg/dL, $p = 0.08$) and in the sixth months, there was again an increase (from 192.71 ± 35.70 mg/dL to 203.32 ± 48.78 mg/dL, $p = 0.08$), but these alterations were non-relevant statistically (figure

2). The *Agaricus sylvaticus* group had initially a total cholesterol of 207.36 ± 52.67 mg/dL, within three months 194.68 ± 44.66 mg/dL, and after six months 191.11 ± 39.72 mg/dL, with significant reduction of total cholesterol, with $p = 0.05$ and $p = 0.01$, respectively (fig. 3).

In the placebo group, it was observed a significant increase of serum TG (reference value = 65-150 mg/dL) within three months (from 137.93 ± 59.19 mg/dL to 157.54 ± 68.45 mg/dL, $p = 0.01$) and after six months (from 137.93 ± 59.19 mg/dL to 169.65 ± 89.13 mg/dL, $p = 0.0001$) (fig. 2). These alterations were not observed in the supplemented group that presented decreased TG within three months (from 181.64 ± 187.62 mg/dL to 174.79 ± 168.17 mg/dL, $p = 0.33$) and after six months (from 181.64 ± 187.62 mg/dL to 168.04 ± 146.91 mg/dL, $p = 0.18$) of treatment (fig. 3).

Effects of Agaricus sylvaticus on biochemical and enzymatic parameters

In the placebo group, a significant increase was observed in serum urea levels within three months ($p = 0.0001$), and a non-significant increase ($p = 0.30$) within six months of monitoring. Opposite results were found in the *Agaricus sylvaticus* group throughout treatment. However, these changes are not statistically relevant (table II).

In relation to serum creatinine, a non-significant increase was observed in the placebo group after three and six months of monitoring, with $p = 0.38$ and $p = 0.37$, respectively. These results were not found in the group supplemented with *Agaricus sylvaticus*, which presented a significant reduction of serum creatinine levels within six months of supplementation, $p = 0.05$ (table II).

Upon analyzing serum uric acid, alkaline phosphatase and total direct and indirect bilirubin levels, neither group showed statistically relevant alterations during the whole monitoring period (table II).

In the *Agaricus sylvaticus* group, there was a significant reduction of AST and ALT after six months of treatment, with $p = 0.05$ and $p = 0.04$, respectively. These results were not found in the placebo group (table II).

A significant reduction was detected in IgA ($p = 0.0001$) and IgM ($p = 0.02$) and non-significant reduction in IgG ($p = 0.20$) in the *Agaricus sylvaticus* group after six months of treatment, facts not observed in the placebo group (table II).

In relation to total proteins and protein fractions, a significant reduction of total protein was observed in the placebo group within six months ($p = 0.01$) while there was non-significant reduction ($p > 0.05$) of albumin and globulin within three and six months of monitoring. In the group supplemented with *Agaricus sylvaticus*, a significant increase of total protein was observed after three and six months ($p = 0.0001$), of

globulin ($p = 0.02$) within three months, and an insignificant increase of other parameters during the treatment. Analyzing the A/G ratio in both groups, no statistically relevant alteration was observed (table II).

Effects of Agaricus sylvaticus on blood pressure

Initially the placebo group had an average SBP of 127.31 ± 18.01 mm/Hg, after three months an insignificant increase to 128.65 ± 17.86 mm/Hg, ($p = 0.33$) occurred, and in six months a significant increase to 134.23 ± 20.82 mm/Hg ($p = 0.01$) was observed. The supplemented group initially had an average SBP of 127.88 ± 15.37 mm/Hg, after three and six months a significant reduction to 119.23 ± 13.83 mm/Hg ($p = 0.0001$) and 120.42 ± 12.77 mm/Hg ($p = 0.0001$), respectively was observed.

The average DBP in the placebo group before starting treatment was 77.12 ± 10.41 mm/Hg with a significant increase to 88.08 ± 11.23 mm/Hg ($p = 0.0001$) after three months and 80.38 ± 10.38 mm/Hg ($p = 0.02$) after six months of monitoring. The *Agaricus sylvaticus* group initially had an average DBP of 82.50 ± 8.63 mm/Hg with significant reduction within three (75.38 ± 9.89 mm/Hg, $p = 0.0001$) and six months (76.35 ± 8.19 mm/Hg, $p = 0.0001$) of supplementation.

Discussion

The highest prevalence of patients in the present study belongs to the female gender, which corroborates with the estimates of the National Cancer Institute that there is a predominance of colorectal cancer among women when compared to men.¹⁷

The average age was 56 and 59 years old in the *Agaricus sylvaticus* and placebo groups respectively. Such results are confirmed by literature, which indicates the highest incidence of colorectal cancer among patients over 50 years of age.¹

Fifty percent of patients in the placebo and *Agaricus sylvaticus* groups belonged to stadium III, by TNM (primary tumor, regional lymph nodes and metastasis at a distance) and Duke's classification systems of malignant tumors of the International Union Against Cancer (UICC).^{18,19} Similar results were found in other studies, showing a delay in diagnosing the majority of patients, thus significantly jeopardizing the prognostic.²⁰

Information on both groups verified the presence of smokers and consumers of alcoholic beverage even in the presence of the disease. Scientific evidences have shown that exposure to smoking may increase the risk of colorectal cancer development as well as high mortality from this disease. Similarly, studies indicate that excessive consumption of alcoholic beverages is a risk factor for adenomas and colorectal cancer.¹

In this study, only a small percentage of patients belonging to the placebo and *Agaricus sylvaticus*

Table II
Results of the biochemical and enzymatic tests of the placebo and Agaricus sylvaticus groups (n = 56)

Tests	Placebo group (n = 28)			Agaricus sylvaticus group (n = 28)			p**	Referential value	
	Initial	3 months	p**	Initial	3 months	p*			
Urea	30.92 ± 9.69	34.92 ± 10.12	0.0001	30.00 ± 10.02	29.19 ± 13.12	0.34	28.65 ± 9.02	0.22	10-50 mg/dL
Creatinine	0.87 ± 0.17	0.88 ± 0.19	0.38	0.92 ± 0.29	0.92 ± 0.25	0.44	0.86 ± 0.24	0.05	0.7-1.4 mg/dL
Total bilirubin	0.84 ± 1.43	0.84 ± 1.39	0.50	0.64 ± 0.26	0.68 ± 0.33	0.28	0.69 ± 0.30	0.24	0.0-1.0 mg/dL
Indirect bilirubin	0.41 ± 0.13	0.45 ± 0.20	0.12	0.50 ± 0.25	0.53 ± 0.23	0.32	0.52 ± 0.23	0.40	0.0-0.8 mg/dL
Direct bilirubin	0.12 ± 0.05	0.13 ± 0.06	0.31	0.14 ± 0.06	0.15 ± 0.14	0.31	0.15 ± 0.13	0.32	0.0-0.2 mg/dL
AST	19.42 ± 8.37	19.12 ± 4.93	0.40	21.12 ± 9.72	20.31 ± 10.72	0.32	18.42 ± 4.86	0.05	0.0-38 U/L
ALT	20.46 ± 16.98	18.35 ± 8.49	0.21	21.77 ± 18.55	20.08 ± 12.48	0.30	16.35 ± 6.85	0.04	0.0-41 U/L
Total protein	7.00 ± 0.51	6.78 ± 0.46	0.27	6.96 ± 0.61	7.29 ± 0.47	0.0001	7.31 ± 0.52	0.0001	6.1-7.9 g/dL
Albumin	4.19 ± 0.50	3.96 ± 0.47	0.21	4.21 ± 0.50	4.25 ± 0.27	0.32	4.32 ± 0.20	0.13	3.5-4.8 g/dL
Globulin	2.84 ± 0.36	2.91 ± 0.34	0.23	2.81 ± 0.49	3.03 ± 0.46	0.02	3.14 ± 1.07	0.08	1.0-4.0 g/dL
A/G ratio	1.49 ± 0.23	1.44 ± 0.23	0.14	1.58 ± 0.47	1.44 ± 0.27	0.07	1.48 ± 0.43	0.20	> 1.0
Alkaline phosphatase	211.8 ± 62.86	198.26 ± 59.13	0.24	208.65 ± 91.10	199.88 ± 59.19	0.23	215.36 ± 80.77	0.30	65-300 U/L
Uric acid	4.60 ± 1.27	4.56 ± 1.09	0.17	4.85 ± 1.99	6.43 ± 7.25	0.13	5.05 ± 1.72	0.19	2.0-6.0 mg/dL
IgA	343.76 ± 288.16	260.94 ± 104.73	0.08	333.79 ± 122.17	321.49 ± 125.53	0.23	296.62 ± 114.69	0.0001	70-400 mg/dL
IgG	1,320.6 ± 454.0	1,340.4 ± 351.3	0.39	1,411.4 ± 260.57	1,303.62 ± 384.5	0.06	1,354.18 ± 439.2	0.20	70-1,600 mg/dL
IgM	141.38 ± 55.39	138.10 ± 60.05	0.68	121.49 ± 44.46	117.55 ± 47.18	0.26	108.51 ± 40.62	0.03	40-230 mg/dL

Applied tests: T-*t* student and F. The values represent the average ± standard deviation.

*Comparison between the initial values and values after three months. *P* = *p*-value.

**Comparison between the initial values and values after six months. *P* = *p*-value.

groups stated to have practiced some physical activity before starting treatment. After six months, observation showed a growing interest in physical activity by both groups; however, the supplemented group showed a higher number of patients. Studies have demonstrated that physical activity reduces the risk of colorectal cancer whose main mechanism seems to be the improvement of insulin resistance¹. Other probable mechanism related to this effect includes: reduction of intestinal transit time, reduction of contact of carcinogens with intestinal cells, improvement on prostaglandin levels, modification of the biliary acid metabolism and a boosted immune system.²¹

Alterations in carbohydrate, protein, and lipid metabolism have been reported in patients with cancer^{5,12} such as: glucose intolerance, decreased insulin secretion, insulin resistance, increase in synthesis and turnover of glucose, elevated Cori cycle activity, increased protein turnover, increase in hepatic protein synthesis, elevated muscle catabolism, depletion of lipid deposits, increased lipolysis, increase of glycerol and fatty acids turnover, reduced lipogenesis and hyperlipidemia.¹² Nevertheless, it has been hypothesized that the tumor itself is responsible for these metabolic abnormalities and for alterations in nutrient intake with significant repercussion on the nutritional status of oncological patients.⁵

Mechanisms related to the process of oncogenesis involve the secretion of cytokines, regulatory and counterregulatory hormones, such as tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin 1 (IL-1), interleukin 2 (IL-2), interleukin 6 (IL-6), interferon-gamma (IF- γ), glucagon, cortisol, catecholamines, growth hormone, serotonin, leptin, lipid-mobilizing factor (LMF), and proteolysis-inducing factor (PIF).¹²

Scientific evidence have demonstrated that bioactive compounds present in *Agaricaceae* fungi exert antitumor, anticarcinogenic, antimutagenic, immunomodulatory,^{9,22} hypolipidemic, hypocholesterolemic,¹⁴ hypoglycemic,⁵ hypotensive²³ activities, and others that act in bioregulation and preservation of body homeostasis.⁹

Glucans, proteoglycans, lectins, ergosterol, triterpenes, arginine, among other active substances, are commonly present in medicinal fungi.^{5,11,24} The mechanisms of action of these substances are not entirely elucidated in the literature, but evidences suggest that these bioactive compounds may modulate the process of carcinogenesis as it initiates, modulate promotion and progression stages thus bringing additional benefits to patients with various types of cancer.¹¹

In the present study, a significant reduction of fasting glycemia was observed in the *Agaricus sylvaticus* group after six months of supplementation. Opposite results were found in the placebo group, where a significant increase in glycemic levels was attested. A study to determine whether *Agaricus blazei* Murrill improves insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with metformin and glicazide showed significant reduction of insulin resistance index and elevated

adiponectin concentrations in the supplemented group compared to the placebo group²⁵. Experimental studies carried out with rats with type 1 diabetes have demonstrated that the administration of medicinal fungi has important hypoglycemic action through secretion and/or action of insulin.²⁶

The main substance responsible for the metabolic attributes of *Agaricaceae* fungi is the β -glucan,⁹ a soluble alimentary fibers capable of bringing down peaks of insulin and postprandial glucose and its respective curves, promoting beneficial effects towards glucose tolerance.²⁷

Hypotheses suggest that the intrinsic mechanisms of these fibers retards gastric emptying, reduces absorption of carbohydrates, and stimulates the secretion of gastrointestinal inhibiting peptide, cholecystokinin and enteric glucagon hormones which together with parasympathic stimulation promote retardation of gastric emptying, increasing intestinal motility and the release of insulin by the pancreas.²⁸

The supplemented group with *Agaricus sylvaticus* showed significant reduction of TC levels and non-significant reduction of TG levels throughout the treatment period, facts not observed in the placebo group. Research has shown that several medicinal fungi constitute a natural diet essential for the control of dyslipidemia. The potential lipid-lowering effect of polysaccharides extracted from *Pholiota nameko* fungi, including the ability to reduce the serum concentration of TC, TG, low-density lipoprotein (LDL) and phospholipids levels, as well as capacity to increase high-density lipoprotein (HDL), was established in hyperlipidemic experimental models.²⁹ Other studies conducted with laboratory animals have also shown that certain species of fungi are capable of significantly reducing the very low-density lipoprotein (VLDL), atherogenic index and activity of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase enzyme.^{30,31} An experimental study has found abnormal levels of triglycerides in animals with solid Walker 256 tumor, whereas the group treated with *Agaricus sylvaticus* showed significant reduction when compared to the animals treated with placebo, indicating beneficial effects of a therapy with this mushroom⁵. Percario et al³² verified the preventive effects of atherosclerosis in rabbits after supplementation with *Agaricus sylvaticus* and demonstrated potent antioxidant action of this fungus as it prevented the development of atheromatous plaques in the supplemented group.

β -glucans are capable of lowering serum cholesterol and other seric lipids,³⁰ although the active mechanisms of these substances have not been totally detailed in literature.¹² It has been widely recognized that this property is multifactorial, involving biliary acids and cholesterol increase in fecal excretion,³⁰ alterations in intestinal absorption and secretion of pancreatic and/or intestinal hormones, alterations in lipoprotein and bile acids metabolism, increase in viscosity of small intestine with reduced absorption and/or re-absorption of

biliary acids and cholesterol and/or triglyceride, and production of short-chain fatty acids, particularly propionate, a fermentable metabolite of soluble fibers.³³ Triterpenes also contribute to explain the hypolipidemic effects, since it acts as inhibitor of enzymes such as cholesterol synthase and angiotensin-converting enzyme.³⁴

Abnormal levels of urea and creatinine have been widely studied in oncological patients.⁵ These patients often display skeletal muscle catabolism, in consequence do not preserve the skeletal muscle protein and do not release large amounts of nitrogen in the form of urea. The gluconeogenesis, which converts amino acids into glucose, is linked to the rate at which ammonium ions in the liver are converted into either urea or glutamine.³⁵ The catabolism of body proteins and oxidation of released amino acids in this process generate ammonia, which in turn, is predominantly incorporated into urea by the liver. This catabolism increases with tumor progression, which culminates in increased production of urea. During periods of severe metabolic stress, protein catabolism and urea production may increase significantly.^{5,35} Therefore, daily intake of protein is essential for the preservation of muscle mass and body nitrogen reserves, and the measurement of creatinine levels has been shown to be a useful marker of protein to evaluate nutritional status.⁵

In the present study, a significant increase was observed in urea levels in the placebo group and a significant reduction of creatinine in the supplemented group, implying that the nutrients present in *Agaricus sylvaticus*, particularly proteins and amino acids may reduce the catabolic state common in oncological patients. In an experimental study, rats inoculated with Walker 256 tumor presented higher levels of urea compared to the control animals, but the animals that received *Agaricus sylvaticus* solution presented a significant reduction in blood urea levels compared to those treated with placebo. Similarly, alterations were observed in creatinine levels in animals with Walker 256 tumor compared to control animals.⁵ Fungi from the *Agaricaceae* family are rich in arginine, a nutrient with important immunomodulatory property and essential to the preservation of muscle mass and nitrogen reserves⁵, since it is able to enhance the immune system through growth hormone release.³⁶

Significant alterations in serum uric acid, alkaline phosphatase, total and fraction bilirubin levels, have not been found in either group during the entire monitoring period. However, studies show that certain medicinal fungi are capable of significantly reducing alkaline phosphatase, total bilirubin and hepatic collagen content, consisting of a promising antifibrotic agent.³⁷

The activity of AST and ALT in the liver, decreases in cachexic cancer patients, indicating a reduction in alanine and aspartic acid through degrading processes. In repletion, with a normal protein diet, the hepatic levels of such enzymes are restored to normal. Therefore, in cancer patients these hepatic enzymes increase dur-

ing protein depletion and decrease on repletion, indicating that cancer is more efficient in competing with the liver by intake of amino acids as an energetic source and nitrogenated.³⁵

In the present study it was observed a significant reduction of AST and ALT, in the supplemented group with *Agaricus sylvaticus*, whereas in the placebo group these alterations were not found. Wang et al.³⁸ demonstrated that *Ganoderma lucidum* polysaccharides may significantly improve the serum hepatic enzyme levels of ALT and AST in rats with immune hepatic injury induced by bacillus Calmette-Guerin (BCG). Hi et al.,¹⁴ in order to assess the effect of concentrated extract of *Agaricus sylvaticus* in rats inoculated with Pristane, showed that the group of animals inoculated with this drug and supplemented with the fungus, presented little neoplastic alterations compared to the control group. Albumin, ALT and AST levels were within reference values, suggesting a protective effect of *Agaricus sylvaticus*, without producing toxic effect in studies with animals. Gonzaga et al.²² in an experiment with rats transplanted with sarcoma 180, did not observe renal (urea) nor hepatic (ALT and AST) alterations in rats treated with *Agaricus blazei* Murrill only or in combination with 5-FU (fluorouracil). The authors, however, observed significant antitumoral effect by inhibition of tumor growth promoted by the *Agaricus blazei* Murrill, reinforcing the potential anticarcinogenic effect of these medicinal fungi. Hsu et al.³⁹ observed a significant reduction in hepatic enzyme levels, with consequent normalization in patients with chronic hepatitis B and with abnormal liver function after receiving *Agaricus blazei* Murrill extracts. These studies have proved the hepatoprotective effects attributed to medicinal fungi whose probable mechanism of action may be the inhibition of hepatic oxidative stress due to its antioxidant action and ability to fight against free radicals.⁴⁰

In the present study the supplemented group with *Agaricus sylvaticus* showed a significant reduction of IgA and IgM and, in the placebo group no significant alterations were found. However, opposite results were found in other studies conducted in oncological patients undergoing chemotherapy and supplemented with other medicinal fungi.^{41,42} *In vivo* studies have revealed that extracts of specific fungi possess non-significant immunological effect on individuals with normal parameters; however, they are able to restore the depressed immunological responsiveness caused by tumors, reaching normal levels.¹⁶ These factors may partially explain the results found in immunoglobulin levels of patients supplemented with *Agaricus sylvaticus* in this study.

In the supplemented group, there was a significant increase in total protein levels during the treatment, while opposite results were found in the placebo group. The A/G ratio did not change significantly in both groups. However, as we verified a significant reduction of total protein in the placebo group, it was found that

this had occurred at the expense of a reduction in albumin with consequent increase in globulin, events not observed in the supplemented group. A study in patients with acute non-lymphocytic leukemia treated with chemotherapy and supplemented with *Agaricus blazei* Murrill showed significant improvement in serum albumin levels and A/G ratio.⁴¹ Other studies in patients with gastrointestinal cancer showed no changes in total protein and protein fractions, and A/G ratio in the supplemented group with *Agaricus blazei* Murrill, whereas the placebo group presented insignificant reduction of total protein and albumin, insignificant increase of globulin, and significant reduction of A/G ratio, suggesting that controlled immunity inhibits tumoral growth.⁴²

It's important to point out that the referred dosages of ALT and AST in the *Agaricus sylvaticus* group of the present study, were compared to normal dosages of albumin since it may reflect an increase in the capacity of hepatic synthesis, indicating a possible improvement in this group as a result of supplementation with these medicinal fungi.

Scientific evidence shows that β -glucans act on the immune system through stimulation of natural killer cells, T lymphocytes, B lymphocytes and complementary cells, which lead to an increase in the number and function of macrophages and monocytes, with subsequent proliferation and/or production of antibodies and various cytokines such as IL-2, IL-6, TNF- α and γ -ITF, preventing regeneration and metastasis of cancer.^{8,9}

Both SBP and DBP were considerably reduced in the supplemented group during treatment, whereas in the placebo group it showed an important increase in blood pressures. A study in tracheostomized experimental models showed substantial reduction in mean arterial pressure as well as in heart rate after supplementation with *Agaricus blazei* Murrill.²³ Another study showed that administration of *Tricholoma mongolicum* in rats, promoted a reduction in mean arterial pressure of 95.3 ± 7.4 mmHg.⁴⁴ Investigators hypothesized that the probable mechanism of action refers to vasorelaxation via production of adenosine A2 receptors and/or production of nitric oxide.^{23,44} The gamma-aminobutyric acid (GABA) can be found in some species of medicinal fungi, which may also explain the reduction in mean arterial pressure by direct action on blood vessels or ganglionic blockage, with subsequent release of transmitters in sympathetic nerve terminals, or the somatory of these two effects. It is worth mentioning that certain fungi are rich in potassium and calcium, and since calcium may activate potassium channels in vascular smooth muscle, causing hyperpolarization and relaxation, it partly explains the reduction in blood pressure.²³ Arginine also plays an important role in regulating cardiovascular function, as it is a precursor of nitric oxide, a potent neurotransmitter that has a vital role in the dilatation and constriction of small cerebral blood vessels.³⁶

Despite the fact that the mechanisms of the bioactive compounds present in *Agaricaceae* fungi have not been

totally clarified in literature, the nutrients present in *Agaricus sylvaticus* may contribute to reducing the catabolic state in oncological patients and assist in the reduction of metabolic abnormalities, and biochemical, enzyme and blood pressure parameters in these patients.

Conclusion

The results suggest that dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* fungi is capable of exerting metabolic benefits in addition to the benefits in the biochemical, enzymatic and blood pressure parameters of patients with colorectal cancer in the postsurgical phase. Nevertheless, given the scarcity of studies in literature, further randomized clinical trials such as this, are still necessary to determine dosage and other clinical conditions for the adjuvant use of *Agaricus sylvaticus* to be beneficial.

References

1. Fortes RC, Recôva VL, Melo AL, Novaes MRCG. Hábitos dietéticos de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória. *Rev Bras Cancerol* 2007; 53 (3): 277-89.
2. Martellucci J, Civitelli S, Dhama A, Tanzini G. Familiar colorectal cancer: a concept revisited. *Colorectal Dis* 2009; 11 (2): 133-7.
3. Mehrkhani F, Nasiri S, Donboli H, Meysamie A, Hedayat A. Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients after surgery. *Colorectal Dis* 2009; 11 (2): 157-61.
4. Araújo FF, Silva CC, Fortes RC. Terapia nutricional enteral em pacientes oncológicos: uma revisão da literatura. *Com Ciências Saúde* 2008; 19 (1): 61-70.
5. Taveira VC, Reis MA, Silva MF, Novaes MRCG. Hematológica and metabolic effects of dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* fungi on rats bearing solid Walker 256 tumor. *Exp Biol Med* 2008; 233 (11): 1341-47.
6. Toscano BAF, Coelho MS, Abreu HB, Logrado MHG, Fortes RC. Câncer: implicações nutricionais. *Com Ciências Saúde* 2008; 19 (2): 171-180.
7. Santos Jr JCM. Câncer ano-reto-cólico: aspectos atuais III – câncer de reto – terapêutica neoadjuvante. *Rev bras Coloproct* 2008; 28 (1): 108-18.
8. Novaes MRCG, Fortes RC. Efeitos antitumorais de cogumelos comestíveis da família *Agaricaceae*. *Rev Nutr Bras* 2005; 4 (4): 207-17.
9. Fortes RC, Taveira VC, Novaes MRCG. The immunomodulator role of β -D-glucans as co-adjuvant for cancer therapy. *Rev Bras Nutr Clin* 2006; 21 (2): 163-8.
10. Sullivan R, Smith JE, Rowan NJ. Medicinal mushrooms and cancer therapy. *Spring* 2006; 49 (2): 159-70.
11. Fortes RC, Recôva VL, Melo AL, Novaes MRCG. Qualidade de vida de pacientes com câncer colorretal em uso de suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* após seis meses de segmento: ensaio clínico aleatorizado e placebo-controlado. *Rev bras Coloproct* 2007; 27 (2): 130-38.
12. Fortes RC, Novaes MRCG. Efeitos da suplementação dietética com cogumelos *Agaricaceae* e outros fungos medicinais na terapia contra o câncer. *Rev Bras Cancerol* 2006; 52 (4): 363-71.
13. Hetland G, Johnson E, Lyberg T, Bernardshaws S, Tryggstad AMA, Grinde EtB. Effects of the medicinal mushroom *Agaricus blazei* Murril on immunity, infection and cancer. *Scandinavian Journal of Immunology* 2008; 68: 363-70.
14. Hi EMB, Azevedo MRA, Bach EE, Ogata TRP. Efeito protetor do *Agaricus sylvaticus* em fígado de ratos do tipo wistar inoculado com pristane. *Saúde Coletiva* 2008; 05 (21): 76-79.

15. Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial para Coleta de Sangue Venoso. 1ª edição. São Paulo. 2005. pp. 01-76.
16. The Sixth Report of the Joint National Committee on prevention, detection, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2010: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: 17. 98 p.: il.
18. Diniz BSO, Lacerda-Filho A. Prevenção secundária do câncer colorretal em indivíduos assintomáticos de baixo risco. *Rev Med Minas Gerais* 2004; 14 (1): 46-52.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM: classificação de tumores malignos. 6. ed. Rio de Janeiro: 19. p. 254.
20. Saad-Hossne R, Prado RG, Bakonyi Neto A, Lopes PS, Nascimento SM, Santos CRV et al. Estudo retrospectivo de pacientes portadores de câncer colorretal atendidos na Faculdade de Medicina de Botucatu no período de 2000-2003. *Rev bras Coloproct* 2005; 25 (1): 31-37.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Falando sobre câncer de intestino/ Instituto Nacional de Câncer. Sociedade Brasileira de Coloproctologia. Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn. Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva. Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva. Sociedade Brasileira de Cancerologia. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Rio de Janeiro: 21. 36 p.: il.
22. Gonzaga MLC, Bezerra DP, Alves APNN, Alencar MNM, Mesquita RO, Lima MW et al. In vivo growth-inhibition of sarcoma 180 by an α -(1-4)-glucan- β -(1-6)-glucan-protein complex polysaccharide obtained from *Agaricus blazei* Murril. *J Nat Med* 2009; 63: 32-40.
23. Singi G, Damasceno DD, Andréa EDD, Alexandre GMB, Singi MB, Alves LC et al. Efeitos agudos da aplicação endovenosa do cogumelo-do-sol (*Agaricus blazei* Murril) sobre a pressão arterial média e a frequência cardíaca de ratos anestesiados. *Rev Bras Farmacogn* 2006; 16 (4): 480-84.
24. Novaes MRCG, Novaes LCG, Melo AL, Recôva VL. Efeitos do cogumelo *Agaricus sylvaticus* no sistema hematopoético de ratos com tumor ascítico de Walker 256. *Rev Bras Cancerol* 2008; 54 (2): 147-52.
25. Hsu C-H, Liao Y-L, Lin S-C, Hwang K-C, Chou P. The mushroom *Agaricus blazei* Murril in combination with metformin and glicazide improves insulin resistance in type 2 diabetes: a randomized, Double-blinded, and placebo-controlled clinical trial. *J Altern Complement Med* 2007; 13 (1): 97-102.
26. Hwang H-J, Kim S-W, Lim J-M, Joo J-H, Kim H-O, Kim H-M, et al. Hypoglycemic effect of crude exopolysaccharides produced by a medicinal mushroom *Phellinus baumii* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sciences* 2005; 76: 3069-80.
27. Behall AM, Schofield DJ, Hallfrisch JG, Liljeberg-Elmstahl HGM. Consumption of both resistant starch and -glucan improves postprandial plasma glucose and insulin in women. *Diabetes Care* 2006; 29 (5): 976-81.
28. Catalani LA, Kang EMS, Dias MCG, Maculevicius J. Fibras alimentares. *Rev Bras Nutr Clin* 2003; 18 (4): 178-82.
29. Li H, Zhang M, Ma G. Hypolipidemic effect of the polysaccharide from *Pholiota nameko*. *Nutrition* 2009; 1-7.
30. Cheung PCK. Plasma and hepatic cholesterol levels and fecal neutral sterol excretion are altered in hamsters fed straw mushroom diets. *J Nutr* 1998; 128 (9): 1512-16.
31. Yang BK, Park JB, Song CH. Hypolipidemic effect of an exobiopolymer produced from a submerged mycelial culture of *Hericium erinaceus*. *Biosci Biotechnol Biochem* 2003; 67 (6): 1292-98.
32. Percario S, Odorizzi VF, Souza DR, Pinhel MA, Gennari JL, Gennari MS et al. Edible mushroom *Agaricus sylvaticus* can prevent the onset of atheroma plaques in hypercholesterolemia rabbits. *Cell Mol Biol* 2008; 17 (54): 1055-61.
33. Fukushima M, Ohashi T, Fujiwara Y, Sonoyama K, Nakano M. Cholesterol-lowering effects of maitake (*Griфоla frondosa*) fiber, shiitake (*Lentinus edodes*) fiber, and enokitake (*Flammulina velutipes*) fiber in rats. *Exp Biol Med* 2001; 226 (8): 758-65.
34. Taveira VC, Novaes MRCG. Consumo de cogumelos na nutrição humana: uma revisão da literatura. *Com Ciências Saúde* 2007; 18 (4): 315-22.
35. Lai H-S, Lee J-C, Lee P-H, Wang S-T, Chen W-J. Plasma free amino acid profile in cancer patients. *Seminars in Cancer Biology* 2005; 15 (4): 267-76.
36. Novaes MRCG, Novaes LCG, Taveira VC. Pharmacological effects of *Agaricales* fungi: a review of evidence. *Rev Cien Med Campinas* 2007; 16 (2): 87-95.
37. Park EJ, Ko G, Kim J, Sohn DH. Antifibrotic effects of a polysaccharide extracted from *Ganoderma lucidum*, glycyrrhizin, and pentoxifylline in rats with cirrhosis induced by biliary obstruction. *Biol Pharm Bull* 1997; 20 (4): 417-20.
38. Wang X, Zhao X, Li D, Lou Y-Q, Lin Z-B, Zhang G-L. Effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharide on CYP2E1, CYP1A2 and CYP3A activities in BCG-immune hepatic injury in rats. *Biol Pharm Bull* 2007; 30 (9): 1702-06.
39. Hsu C-H, Hwang K-C, Chiang Y-H, Chou P. The mushroom *Agaricus blazei* Murril extract normalizes liver function in patients with chronic hepatitis B. *J Altern Complement Med* 2008; 14 (3): 299-301.
40. Shi Y, Sun J, He H, Guo H, Zhang S. Hepatoprotective effects of *Ganoderma lucidum* peptides against D-galactosamine-induced liver injury in mice. *Journal of Ethnopharmacology* 2008; 117: 415-19.
41. Hui TX, Guo LZ, Jing W, Ito H, Shimura K, Zhi WJ. Clinical observation on treatment of acute non lymphocytic leukemia with *Agaricus blazei* Murril. *Nutr Notebook* 1988; 886.
42. Jing W, Min MX, Zheng CR, Zhi WJ, Ito W, Shimura K. Observation on treatment effect of *Agaricus blazei* Murril against alimentary tract tumor. *Nutr Notebook* 1988; 866-82.
43. Chu KKW, Ho SSS, Chow AHL. *Coriolus versicolor*: a medicinal mushroom with promising immunotherapeutic values. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 976-84.
44. Wang HX, Ooi VE, Ng TB, Chiu KW, Chang ST. Hypotensive and vasorelaxing activities of a lectin from the edible mushroom *Tricholoma mongolicum*. *Pharmacol Toxicol* 1996; 79 (6): 318-23.

Original

Life quality of postsurgical patients with colorectal cancer after supplemented diet with *agaricus sylvaticus* fungus

R. Costa Fortes¹, V. Lacorte Recôva², A. Lima Melo² and M.^a R. Carvalho Garbi Novaes³

¹Science and Education School Sena Aires. GO/ University of Brasilia. DF. Brazil. ²Institute of Health Science (ESCS/ FEPECS/ SESDF). Brasilia. DF. Brazil. ³School of Medicine. Institute of Health Science (ESCS/ FEPECS/ SESDF). University of Brasilia. DF. Brazil.

Abstract

Introduction: Therapeutical alternatives, directed to improve life quality and reduce adverse effects of cancer treatment, have been the purpose of studies that try to prove the immunomodulator efficacy of medicinal fungi as coadjuvant for conventional therapies.

Objective: The objective of this study was to evaluate the impact on the life quality of post-surgical patients with colorectal cancer after supplemented diet with *Agaricus sylvaticus* fungus cultivated in Brazil.

Methods: Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial carried out at the Federal District Base Hospital-Brazil, for six months. Samples of 56 enrolled patients (24 men and 32 women), stadium phases I, II and III, separated as placebo and *Agaricus sylvaticus* (30 mg/kg/day) supplemented groups. Form-standard and direct anamnesis-standard were used to evaluate indicators for life quality. The method of analysis was qualitative and descriptive, processed with Microsoft Excel 2003 and Epi Info 2004 programs. The protocol was approved by the Ethics Research Committee-Health Department-Federal District.

Results: After six months of treatment, the supplemented group had increased adhesion to physical activity; improved disposition and good mood; reduced complaints of pains and alterations of sleep such as insomnia and restless sleep; presenting more appetite, reduced constipation, diarrhea, alternate diarrhea/constipation, flatulence, flatus retention, pyrosis, postprandial fullness, nausea, abdominal distention and abdominal pain, facts not observed in the placebo group.

Conclusions: The results suggest that a dietary supplement with *Agaricus sylvaticus* fungus is capable of improving the life quality of patients with colorectal cancer in post-surgical phase.

(Nutr Hosp. 2010;25:586-596)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4473

Key words: *Agaricus sylvaticus* fungus. Life quality. Colorectal cancer. Metabolic alterations. Gastrointestinal alterations. Psychological alterations.

Correspondence: Renata Costa Fortes.
Science and Education School Sena Aires.
University of Brasilia.
Q1 14. CJ J. CS 26.
Guara I/DF. Brazil. CEP: 71.015-100.
E-mail: renatafortes@yahoo.com.br

Recibido: 3-VIII-2009.
Aceptado: 18-VIII-2009.

CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL CON SUPLEMENTACIÓN DIETÉTICA CON HONGOS *AGARICUS SYLVATICUS*

Resumen

Introducción: Alternativas terapéuticas para mejorar la calidad de vida y reducir los efectos adversos de los medicamentos, han sido la propuesta de estudios que intentan probar los efectos de hongos medicinales en las terapias coadyuvantes de pacientes con cáncer.

Objetivos: El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto en la calidad de vida de pacientes con cáncer colorrectal, en fase post-quirúrgica, que recibieron suplementación dietética de hongos *Agaricus sylvaticus* cultivados en Brasil.

Métodos: Estudio clínico, aleatorizado, ciego, placebo-controlado desarrollado en el Hospital de Base del Distrito Federal, Brasil, durante el período de seis meses. Una muestra de 56 pacientes (24 varones y 32 mujeres), estadios I, II y III, separados en 2 grupos: placebo y con hongos *Agaricus sylvaticus* (30 mg/kg/día). Patrones de prescripción y anamnesis fueron empleados para evaluar los indicadores de calidad de vida. El método de evaluación fue cualitativo y descriptivo, procesado en los programas: Microsoft Excel 2003 y Epi Info 2004. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Secretaría de Salud de Distrito Federal, Brasil.

Resultados: Después de seis meses de tratamiento, el grupo con suplementación ha experimentado mayor adhesión a la actividad física, disposición, reducción de los dolores y disminución en las alteraciones en el sueño como el insomnio, mejora en el apetito, reducción en la constipación, flatulencia, pirosis, alteraciones gastrointestinales, náusea, distensión y dolores abdominales, resultados no observados en el grupo placebo.

Conclusiones: Los resultados sugieren que la suplementación con hongos *Agaricus sylvaticus* fueron beneficiosos en la mejora de la calidad de vida en enfermos con cáncer colorrectal en el periodo post-quirúrgico.

(Nutr Hosp. 2010;25:586-596)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4473

Palabras clave: *Agaricus sylvaticus* hongos. Calidad de vida. Cáncer colorrectal. Alteraciones metabólicas. Alteraciones gastrointestinales.

Introduction

In the United States, colorectal cancer represents, in both sex, the third leading cause of incidence and mortality and, in Brazil, the fifth most diagnosed neoplasia ranking as the fourth cause of cancer related death.¹

The incidence of colorectal malignant tumor has increased in past years, particularly in people between 50 and 70 years-old, and the possibilities of development start by the fourth decade of life.²

Delay in diagnosis, stadium of illness and tumour aggression markers are some explanations for the favorable evolution of colorectal cancer in patients, greatly contributing for the decrease in life quality.³

Life quality may be defined as "the perception of the individual about his/her position in life according to cultural context, system of values in which he/she lives and, in relation to objectives, expectations, standards and concerns".⁴

The search for therapies to promote life quality in cancer patients with minimum collateral effects has encouraged researchers to regard phytotherapy as a safe co-adjuvant medicine. This is essentially true with the fungus from the *Agaricaceae* family, which presents stimulatory results on the immune system.⁵⁻¹¹

The objective of this study was to evaluate the impact on the life quality of post-surgical patients with colorectal cancer after supplemented diet with fungus of the *Agaricaceae* family cultivated in Brazil.

Methods

Study design

The study consists of a randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial. This was approved by the Health Ministry Research Ethics Committee-Federal District-Brazil, under protocol 051/2004. Terms of free consent were obtained from patients, who voluntarily participated after acknowledging the procedures of the study. The work was developed at the Ambulatory of Proctology in a Tertiary-Level Base Hospital of the Federal District in Brazil. The study was carried out from November 2004 to July 2006.

The sample

The sample consisted of 56 patients (24 men and 32 women), with colorectal cancer, stages I (n = 12), II (n = 16) and III (n = 28), divided in two groups: placebo and one supplemented with *Agaricus sylvaticus* fungus. Patients, aged twenty or older, with colorectal cancer in post-surgery phase, from three months to two years of surgical intervention, were included in the study; pregnant women, breast feeding infants, physically disabled patients, patients submitted to alternative therapy, patients with any other non transmissible

chronic disease or undergoing metastasis processes were excluded.

Agaricus sylvaticus extract

The *Agaricus sylvaticus* was first described in Switzerland and has wide geographical distribution, occurring naturally in Brazil. Its identification was confirmed by fungus expert Dr. David N. Pegler of Royal Botanic Gardens of London whose paper was provided by the Botany Institute of the State Environment Secretariat, São Paulo on 10/11/1995.

The *Agaricus sylvaticus* fungus, family *Agaricaceae*, popularly known as "Sun Mushroom or Cogumelo do Sol", was obtained from a producer from the Tapiraí area in the countryside of São Paulo State. The fungus extract was obtained by soaking dehydrated material in hot water for 30 minutes, liquefied, bolted and dried in a drying box. The chemical composition of the final solution was analyzed by the Japan Food Research Laboratories Center by HPLC method and the results attested the presence of carbohydrates (18.51 g/100 g), lipids (0.04 g/100 g), ergosterol (624 mg/100 g), proteins (4.99 g/100 g), amino-acids (arginine-1.14%; lysine-1.23%; histidine-0.51%, phenylalanine-0.92%, tyrosine-0.67%, leucine-1.43%, methionine-0.32%, valine-1.03%, alanine-1.28%, glycine-0.94%, proline-0.95%, glutamic acid-3.93%, serine-0.96%, threonine-0.96%, aspartic acid-1.81%, tryptophan-0.32%, cysteine-0.25%) and micronutrients in trace quantities.

The dried extract was compressed into tablets, following pharmacotechnical procedures and the dosage supplemented to the group was the equivalent of 30 mg/kg/day, divided into two daily intakes (six tablets per day, three in the morning and three in the afternoon, between meals), considering the average weight of the studied population, during a six month period. The placebo group received the same number of tablets with resembling ingredients and the same amount of calories, but without *Agaricus sylvaticus* extract (received starch).

Clinical evaluation

Patients were monitored for six months. During the first three months consultations were scheduled every 15 days for clinical evaluation and towards the final months, every 30 days.

At first all patients remained on their usual diet, but throughout the treatment received general orientation on how to keep a healthy diet. After six months of accompaniment, all patients were prescribed a personal diet and were sent to other health professionals when necessary.

All patients were contacted by researchers weekly by telephone for clarifying any doubts, checking the adequate use of the mushroom according to orienta-

tions and confirming the appointment thus guaranteeing major adherence to the treatment and the continuity of the study.

Drop outs were deemed as: patients who only showed up at the first appointment; those who did not come to consultations during the six-month period; those who had less than three examinations. Patients who died before the end of the treatment were not included in the sample.

Life quality assessment indicators

To evaluate some life quality indicators, a form-standard and direct anamneses-standard method of analysis were used. The form-standard was applied on the first day of the consultation and anamneses-standard was applied during the following consultations. Both consisted on a questionnaire to assess quality of life, from the World Health Organization, the WHO-QOL-bref, adapted for study. All collection of data was carried through by researchers previously trained.

Habits considered as components of lifestyle were: sedentary activity, smoking, alcoholism, sleep and disposition alterations, mood, pain, gastrointestinal and appetite alterations.

In relation to sedentary activity, sedentary patients were considered as those who did not present any type of physical activity, at least once a week for at least 30 minutes.

Tobaccoism was defined as the smoking of cigarettes, cigars and the like, regardless of amount or type of consumption. Patients were classified as smokers (those who had been smoking for more than a year), ex-smokers (those who had quit smoking for at least a year) and non-smokers (patients who had never smoked).

Alcoholism was defined as the regular consumption of alcoholic beverage regardless of type, amount and/or frequency. Patients were characterized as alcoholics (patients who ingested some type of alcoholic beverage) and non-alcoholics (those who had quit drinking alcohol for at least one year or those who had never drunk).

In relation to alterations in sleep and disposition, patients were evaluated according to complaints of insomnia, restless sleep and classified as good-disposition and tiredness/fatigue respectively.

All patients were evaluated by means of symbolic images as happy/satisfied, not happy/nor sad, unfortunate/unsatisfied for the classification of mood. In relation to complaints about pains, the classifications were: cephalic, rectal pain, abdominal pain, pain in post-surgery areas and others.

The gastrointestinal alterations evaluated were: constipation, diarrhea, alternate diarrhea/constipation, flatulence, flatus retention, abdominal distention, pyrosis, postprandial fullness, nausea, dysphasia, odynophagia, eructation, regurgitation, vomiting and abdominal pain.

Alterations in appetite (increased, decreased or unaltered) were investigated too.

Life quality indicators were assessed at three distinct occasions: before the beginning of treatment, within three months and after six months, with the exception of mood whose data was analyzed upon beginning and concluding research.

Statistical analysis

Patients were separated in placebo and *Agaricus sylvaticus* groups for the comparison of results. All results were analyzed in qualitative and descriptive form, using the Microsoft® Excel 2003 and Epi Info 2004 for Windows, version 3.3.2 programs.

Results

After six months of monitoring at the Ambulatory of Proctology of the Base Hospital-Federal District-Brazil, 56 patients with colorectal cancer had concluded the study, composing 32 women (57.1%) and 24 men (42.9%) divided in placebo and *Agaricus sylvaticus* groups (table I).

In the placebo group (n = 28), the average age was 59.14 ± 12.95 years. In relation to sex, 57.1% (n = 16) were female and 42.9% (n = 12) were male. The patients supplemented with *Agaricus sylvaticus* (n = 28) were between 56.34 ± 15.53 years of age. In relation to sex, female represented 57.1% (n = 16) and male 42.9% (n = 12).

In the placebo group, observations concluded that, 46.43% (n = 13) of patients were between the age of 45 and 60; 42.86% (n = 12) were between the age of 60 and 80 and only 10.71% (n = 3) were between 30 and 45 years old, and there were no individuals younger than 30 (table I). In the supplemented group, 46.43% (n = 13) of patients were between the age of 60 and 80; 35.71% (n = 10) were between 45 and 60 years old; 10.71% (n = 3) were younger than 30 and only 7.14% (n = 2) were aged between 30 and 45 (table I).

As for the stadium, 50.00% (n = 14) of patients in both groups belonged to stadium III. In stadium II, 35.71% (n = 10) of patients belonged to the placebo group and 21.43% (n = 6) belonged to the group which received *Agaricus sylvaticus*. In stadium I, 14.29% (n = 4) of patients belonged to the placebo group and 28.57% (n = 8) to the supplemented group (table I).

In both groups, observations concluded that 7.14% (n = 2) of patients were smokers. In the placebo group, 17.86% (n = 5) were ex-smokers and 75.00% (n = 21) non-smokers. In the supplemented group, 28.57% (n = 8) were ex-smokers and 64.29% (n = 18) had never smoked (table I).

Regarding alcoholism, 17.86% (n = 5) of patients supplemented with *Agaricus sylvaticus* related alco-

Table I
 Characteristics of the studied population, n = 56

Characteristics	Groups			
	Placebo (n = 28)		Agaricus sylvaticus (n = 28)	
	n	Fp	n	Fp
Sex				
Female	16	57.10%	16	57.10%
Male	12	42.90%	12	42.90%
Age				
< 30 years	0	0.00%	3	10.71%
≥ 30 and < 45 years	3	10.71%	2	7.14%
≥ 45 and < 60 years	13	46.43%	10	35.71%
≥ 60 and < 80 years	12	42.86%	13	46.43%
Stadium				
Stadium I	4	14.29%	8	28.57%
Stadium II	10	35.71%	6	21.43%
Stadium III	14	50.00%	14	50.00%
Tobaccoism				
Nonsmoker	21	75.00%	18	64.29%
Ex-smoker	5	17.86%	8	28.57%
Smoker	2	7.14%	2	7.14%
Alcoholic beverage consumption				
Not-alcoholic	25	89.29%	23	82.14%
Alcoholic	3	10.71%	5	17.86%
Practical of physical activity				
Not-sedentary	2	7.14%	2	7.14%
Sedentary	26	92.86%	26	92.86%

Fp = percentual frequency.

holic beverage consumption, while in the placebo group this number reached 10.71% (n = 3) (table I).

In both groups 7.14% (n = 2) of patients practiced some physical activity (table I). After six months of treatment, an increased number of patients were observed to have adhered to physical activity, 21.43% (n = 6) and 35.71% (n = 10) in the placebo and *Agaricus sylvaticus* groups, respectively (table II).

Throughout treatment, the placebo group showed decreased disposition from 85.71% (n = 24) to 78.57% (n = 22) and 64.29% (n = 18), after three and six months respectively, with consequent increase in tiredness/fatigue (table II). The group supplemented with *Agaricus sylvaticus*, showed opposite results with increased disposition, from 67.86% (n = 19) to 85.71% (n = 24) after three months, which remained stable until the end of treatment (table II).

Among patients of the placebo group, 14.29% (n = 4) related restless sleep at the beginning of treatment and 10.71% (n = 3) related the same after six months (table II). In the *Agaricus sylvaticus* supplemented group, 7.14% (n = 2) presented this complaint at the beginning of treatment, while 3.57% (n = 1) presented such at the end of supplementation (table II).

Insomnia was related by 7.14% (n = 2) of patients belonging to the placebo group and by 10.71% (n = 3) of the supplemented group at the beginning of accom-

paniment (table II). After six months, 28.57% (n = 8) and 7.14% (n = 2) of patients in the placebo and *Agaricus sylvaticus* groups remained with insomnia respectively (table II).

In relation to mood, it was observed in the placebo group that 64.29% (n = 18) of all patients initiated the study feeling happy/satisfied and 35.71% (n = 10) not happy/nor sad. In the *Agaricus sylvaticus* group, 60.71% (n = 17) initiated the study as happy/satisfied and 39.29% (n = 11) not happy/nor sad. In both groups no patient related the initial feeling of unfortunate/unsatisfied (table II).

After six months of treatment, the observed results were as follows: from the 64.29% (n = 18) of all patients in the placebo group that presented the initial feeling of happiness/satisfaction, 16.67% (n = 3) evolved to unfortunate/unsatisfied, 27.78% (n = 5) to indifference (neither happy/nor sad) and 55.55% (n = 10) remained in the same initial mood. In the *Agaricus sylvaticus* group, from 60.71% (n = 17) of all patients happy/satisfied, 88.24% (n = 15) remained in the same initial mood and only 11.76% (n = 2) evolved to indifference (table II).

With regard to 35.71% (n = 10) of all patients in the placebo group that initiated the study feeling neither happy/nor sad, 30.00% (n = 3) evolved to unfortunate/unsatisfied, 50.00% (n = 5) remained in the same initial mood and only 20.00% (n = 2) evolved to

Table II
Principal alterations presented by the studied groups (n = 56)

Alterations	Placebo (n = 28)						Agaricus sylvaticus (n = 28)					
	Initial		Three months		Six months		Initial		Three months		Six months	
	n	Fp	n	Fp	n	Fp	n	Fp	n	Fp	n	Fp
Appetite												
Increased	5	17.86%	9	32.14%	2	7.14%	3	10.71%	8	28.57%	9	32.14%
Decreased	3	10.71%	6	21.43%	10	35.71%	2	7.14%	5	17.86%	4	14.29%
Unaltered	20	71.43%	13	46.43%	16	57.14%	23	82.14%	15	53.57%	15	53.57%
Sleep												
Bad nights of sleep	4	14.29%	6	21.43%	3	10.71%	2	7.14%	2	7.14%	1	3.57%
Insomnia	2	7.14%	4	14.29%	8	28.57%	3	10.71%	3	10.71%	2	7.14%
Unaltered	22	78.57%	18	64.29%	17	60.71%	23	82.14%	23	82.14%	25	89.29%
Disposition												
Disposition-well	24	85.71%	22	78.57%	18	64.29%	19	67.86%	24	85.71%	24	85.71%
Tiredness/fatigue	4	14.29%	6	21.43%	10	35.71%	9	32.14%	4	14.29%	4	14.29%
Mood												
Happy/satisfied	18	64.29%	–	–	12	42.86%	17	60.71%	–	–	24	85.71%
Nor happy/nor sad	10	35.71%	–	–	10	35.71%	11	39.29%	–	–	4	14.29%
Unfortunate/unsatisfied	0	0.00%	–	–	6	21.43%	0	0.00%	–	–	0	0.00%
Constipation												
No	20	71.43%	18	64.29%	21	75.00%	17	60.71%	23	82.14%	24	85.71%
Yes	8	28.57%	10	35.71%	7	25.00%	11	39.29%	5	17.86%	4	14.29%
Diarrhea												
No	22	78.57%	21	75.00%	23	82.14%	19	67.86%	26	92.86%	27	96.43%
Yes	6	21.43%	7	25.00%	5	17.86%	9	32.14%	2	7.14%	1	3.57%
Alternate diarrhea/constipation												
No	26	92.86%	25	89.29%	25	89.29%	27	96.43%	27	96.43%	28	100.00%
Yes	2	7.14%	3	10.71%	3	10.71%	1	3.57%	1	3.57%	0	0.00%
Flatulence												
Increased	11	39.29%	7	25.00%	13	46.43%	11	39.29%	4	14.29%	6	21.43%
Decreased	0	0.00%	3	10.71%	1	3.57%	0	0.00%	7	25.00%	5	17.86%
Unaltered	17	60.71%	18	64.29%	14	50.00%	17	60.71%	17	60.71%	17	60.71%
Flatus retention												
Increased	4	14.29%	3	10.71%	2	7.14%	3	10.71%	1	3.57%	1	3.57%
Decreased	0	0.00%	1	3.57%	2	7.14%	0	0.00%	1	3.57%	3	10.71%
Unaltered	24	85.71%	24	85.71%	24	85.71%	25	89.29%	26	92.86%	24	85.71%
Practical of physical activity												
Sedentary	26	92.86%	23	82.14%	22	78.57%	26	92.86%	22	78.57%	18	64.29%
Not-sedentary	2	7.14%	5	17.86%	6	21.43%	2	7.14%	6	21.43%	10	35.71%

Fp = percentual frequency.

happy/satisfied. In the *Agaricus sylvaticus* group, 39.29% (n = 11) of those patients who had initiated the study with a feeling of indifference, 81.82% (n = 9) evolved to happiness/satisfaction and only 18.18% (n = 10) did not change mood (table II).

With reference to pain, at the beginning of treatment, 64.29% (n = 18) of patients in the placebo group and 42.86% (n = 12) of patients in the *Agaricus sylvaticus* group complained about some type of pain. After six months, complaints increased to 71.43% (n = 20) among patients in the placebo group and were reduced to 32.14% (n = 9) in the supplemented group.

When complaints of pains were analyzed separately, observation saw reduced rectal pain in the *Agaricus sylvaticus* group, from 7.14% (n = 2) to 3.57% (n = 1), abdominal pain, from 14.29% (n = 4) to 7.14% (n = 2), and others, from 21.43% (n = 6) to 14.29% (n = 4), after six months of supplementation. On the other hand, in the placebo group, observation recorded an aggravation of the same pains instead, except for rectal pain which remained unchanged. In relation to cephalaea, an increase was observed in both groups: from 3.57% (n = 1) to 17.86% (n = 5) after six months, in the placebo group and, from

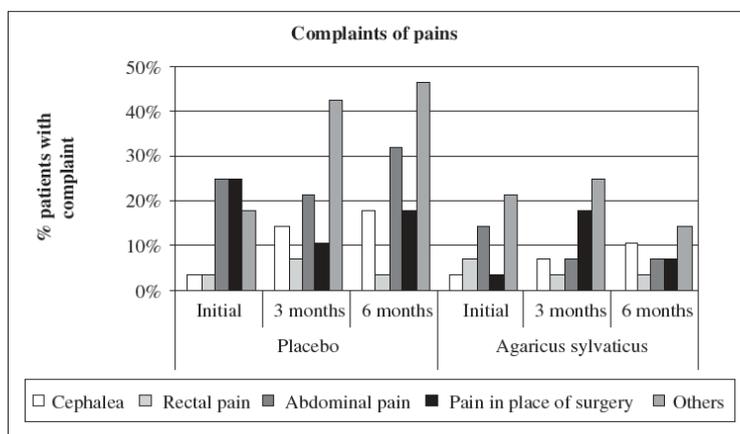


Fig. 1.—Pains presented by the patients in the studied groups (n = 56).

3.57% (n = 1) to 10.71% (n = 3), in the *Agaricus sylvaticus* group (fig. 1).

At the beginning of treatment, appetite was reported to have increased by 17.86% (n = 5) and by 10.71% (n = 3) in patients of the placebo and *Agaricus sylvaticus* groups respectively. In the third month of accompaniment, appetite increase was reported by a larger number of individuals: 32.14% (n = 9) in the placebo group and 28.57% (n = 8) in the *Agaricus sylvaticus* group (table II). After six months, only 7.14% (n = 2) of patients in the placebo group reported a steady improvement in appetite, while such event was reported by a larger number (32.14%, n = 9) of patients in the supplemented group (table II).

Appetite reduction was reported by a growing number of patients in the placebo group: 10.71% (n = 3), 21.43% (n = 6) and 35.71% (n = 10) at the beginning of treatment, within three months and after six months, respectively (table II). Apparently this reduction was milder in the *Agaricus sylvaticus* group, considering that at the beginning of supplementation, 7.14% (n = 2) complained about appetite reduction, within three months 17.86% (n = 5) and after six months 14.29% (n = 4) (table II). In the sixth month, 57.14% (n = 16) of patients in the placebo group denied any appetite alteration, while the same was reported by 53.57% (n = 15) of patients pertaining to the *Agaricus sylvaticus* group (table II).

At the beginning of the treatment, 28.57% (n = 8) of patients in the placebo group and 39.29% (n = 11) in the *Agaricus sylvaticus* group complained of constipation. Within three months, 35.71% (n = 10) of patients that belonged to the placebo group and 17.86% (n = 5) to the supplemented group with *Agaricus sylvaticus* continued this complaint. At the end of treatment, observation concluded that 25.00% (n = 7) in the placebo group remained constipated, while there were only 14.29% (n = 4) in the *Agaricus sylvaticus* group, evidencing apparent bowel system improvement in the supplemented group (table II).

Diarrhea was reported by 21.43% (n = 6) and 32.14% (n = 9) of patients in the placebo and *Agaricus sylvaticus* groups at the beginning of accompaniment respectively. After the periods of three months and six months, observation verified an increase of as much as 25.00% (n = 7) and a reduction to 17.86% (n = 5) respectively, in the placebo group and a reduction to 7.14% (n = 2) and 3.57% (n = 1) respectively, in the supplemented group (table II).

In the placebo group 7.14% (n = 2) of patients presented alternate diarrhea/constipation at the beginning of accompaniment, increasing to 10.71% (n = 3) after six months. In the *Agaricus sylvaticus* group, there were 3.57% (n = 1) of all patients with similar symptoms, a fact which discontinued after six months of supplementation (table II).

In relation to complaints of flatulence, the following results were observed after six months of accompaniment: 50.00% (n = 14) of patients in the placebo group presented no alterations in flatulence and 60.71% (n = 17) in the supplemented group. The other 50.00% (n = 14) belonged to the placebo group and reported an increase of flatulence from 39.29% (n = 11) to 46.43% (n = 13) after six months, while in the *Agaricus sylvaticus* group there was a reduction of 39.29% (n = 11) to 21.43% (n = 6) (table II).

Among patients of the placebo group, 85.71% (n = 24) had no alterations such as retention of flatus during the entire accompaniment period. Of the remaining patients, half reported an increase and the other half related a reduction of this retention after six months. In the *Agaricus sylvaticus* group, observation concluded that this complaint reduced from 10.71% (n = 3) upon the beginning of treatment to 3.57% (n = 1) upon completing the same (table II).

Abdominal distention was related by 25.00% (n = 7) of patients from the placebo group and 21.43% (n = 6) from the supplemented group. In three months of accompaniment, this number was reduced to 21.43%

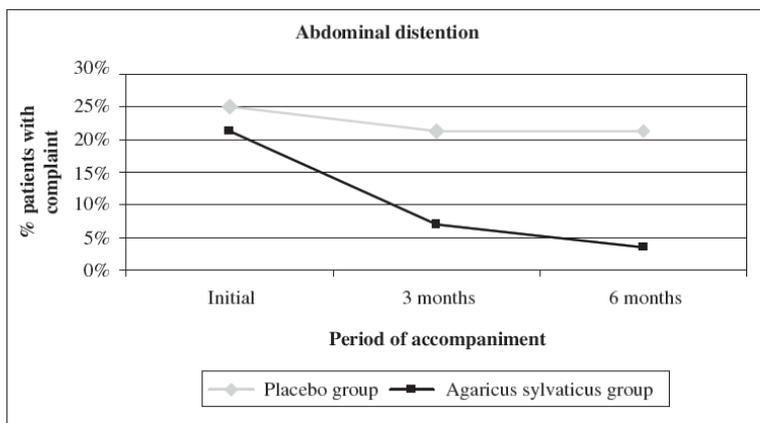


Fig. 2.—Evolution of the abdominal distention in the studied groups (n = 56).

(n = 6) in the placebo group and to 7.14% (n = 2) in the *Agaricus sylvaticus* group. Towards the end of treatment, the placebo group reported the same number of patients with this complaint as had been reported in the third month, while the *Agaricus sylvaticus* group reported only 3.57% (n = 1) of patients with this complaint (fig. 2).

As for the symptoms of pyrosis, postprandial fullness and nausea, no observation was made as to a reduction of these complaints in the placebo group after six months of accompaniment. In the *Agaricus sylvaticus* group, apparent improvement was observed in all aspects towards the end of supplementation (fig. 3).

During the entire accompaniment period, both in the placebo and *Agaricus sylvaticus* groups, no patients related dysphasia, odynophagia, excessive eructation, regurgitation or vomiting.

Discussion

In the present study, 57.1% of all patients belong to the female sex and 42.9% to the male sex. Such data corroborates with the estimates of the National Cancer Institute that indicate a predominance of colorectal cancer among women when compared with men.²

In the placebo and *Agaricus sylvaticus* groups, the average age was 59.14 ± 12.95 years old and 56.34 ± 15.53 years old, respectively. Such results are confirmed by literature, which indicates the highest incidence of colorectal cancer as being between 50 and 70 years of age showing increased risks for the development of this disease apart from the fourth decade of life.²

In respect of stadium, 50.00% of patients in the placebo and *Agaricus sylvaticus* groups belonged to

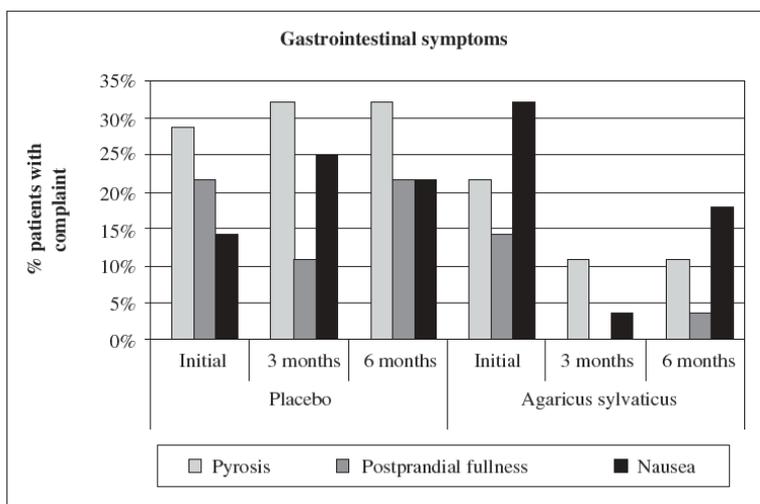


Fig. 3.—Evolution of the gastrointestinal symptoms in the studied groups (n = 56).

stadium III, by TNM (primary tumor, regional lymph nodes and metastasis at a distance) and Duke's classification systems of malignant tumors of International Union Against Cancer (UICC).^{12,13} Similar results were found in the study by Saad-Hossne et al.¹⁴, showing a delay in diagnosing the majority of patients, thus significantly jeopardizing the prognostic.

Information on both groups verified that 7.14% of all patients were smokers. While 17.86% and 28.57% of patients pertaining to the placebo and *Agaricus sylvaticus* groups were ex-smokers, respectively. As for alcoholic beverage consumption, 10.71% of patients in the placebo group and 17.86% in the *Agaricus sylvaticus* groups stated regular use of the substance.

Scientific evidences have shown that exposure to smoking may increase the risk of colorectal cancer development. Similarly, excessive alcoholic beverage consumption doubles the risks of developing this malignant neoplasia when compared to non-alcoholic individuals.¹

In this study, only 7.14% of patients belonging to the placebo and *Agaricus sylvaticus* groups stated to have practiced some physical activity before starting treatment. After six months, observation noted a growing interest in physical activity by both groups; however, the supplemented group showed a higher number of patients.

Studies have demonstrated that the most important factor associated to the risk of developing colorectal cancer is a low level of physical activity¹, meaning that regular physical activity practice reduce as much as 50% of such risk. The probable mechanism related to this effect includes: reduction of intestinal transit time, reduction of contact of carcinogens with intestinal cells, improvement on prostaglandin levels, modification of the biliary acid metabolism and a boosted immune system.¹⁵

In reference to the life quality, among others aspects, fatigue is included as lack of motivation. Fatigue is highly prevalent and is a debilitating and chronic symptom in patients with cancer, diagnosed in this population during and after adjuvant treatment.^{16,17}

Patients with cancer often suffer from nausea, vomiting, diarrhea, reduced appetite and unwanted weight loss, accrued by symptoms such as pain and fatigue. These symptoms generally interfere in the performance of daily activities such as work, household chores, leisure activities, and the physical disposition to socially interact, all of which affect life quality indicators.¹⁸

Decline in disposition was also observed in the placebo group with consequent increase in tiredness/fatigue throughout accompaniment. Inverse results were found in the *Agaricus sylvaticus* group, which contrarily showed better disposition and reduction of tiredness/fatigue after three months of supplementation, and remained until the end of treatment.

Scientific evidence demonstrates that fatigue may persist for months or years after completing treatment,

being efficient with a minority of patients only. Fatigue in cancer is a multifactor and some promising mechanisms have been identified including disturbed sleep, psychological stress, pain, among others symptoms, involving severe mental, physical and emotional settings.^{19,20}

This study also showed that in the *Agaricus sylvaticus* group insomnia and restless sleep were reduced after six months of supplementation. Such results were not found in the placebo group.

Cancer development and associated symptoms are in direct relation with clinical depression, deepening functional damage with consequent deterioration in life quality. Sadness, anger, anxiety and anguish are negative emotional responses often observed in cancer patients that, once intense and long lasting, may culminate in the diagnosis of depression.²⁰

Scientific research has shown that depressed patients present triple the risk of non-adhesion to treatment when compared with patients exempt of depressive symptoms.²⁰ The diagnosis of depression in oncological patients is based on symptoms such as downhearted, insomnia, difficulty to cooperate with treatment procedures, low self-esteem, guilt- and death-related feelings, lost hope, lack of pleasure and goals in life, which should be detected as early as possible.²¹

In the present study, observation noted, in the *Agaricus sylvaticus* group, an improvement in moods of happiness/satisfaction with consequent reduction of indifference after six months of supplementation. These results were not found in the placebo group, which presented a reduction of happiness/satisfaction and an increase of unfortunate/unsatisfied patients.

Studies have evidenced that in patients with cancer, depressive symptoms may occur owing to different factors such as a lack of regulation of the hypothalamus-pituitary-adrenal and thyroidean axes, oscillations of the immune function of *Natural Killer* (NK) cells, reduction of the growth hormone secretion, alteration of circadian rhythm, presence of metabolic alterations further to the use of specific medications such as corticoids, tamoxifen and interferon-alpha (INF- α). The activation of pro-inflammatory cytokines as interleukins 1 and 6 (IL-1 and IL-6) is also capable of inducing modifications in neuronal function as well as promoting activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axle.²⁰

Cancer is frequently associated with pain, which, in turn, alters affectivity, function, appetite, sleep, causes depression, in addition to increasing the risk of suicide. Patients with cancer may present association between chronic pains and emotional distress. Of hospitalized oncological adult patients, 58% to 80% suffered pain, whereas moderate and intense pains are present in 30% to 40% in intermediate stages and about 87% in more advanced phases of the disease.²²

Of all patients belonging to placebo and *Agaricus sylvaticus* groups, respectively, 64.29% and 42.86% complained about pains before the beginning of treatment.

After six months, observation noted an increase of up to 71.43% of such complaints in the placebo group and a reduction of 32.14% in the supplemented group.

Upon analyzing complaints of pains separately, observation noted, in the *Agaricus sylvaticus* group, a reduction of rectal, abdominal and other pains after six months of supplementation. On the other hand, in the placebo group, observation noted an increase of these symptoms, with the exclusion of rectal pain, which remained unchanged during this period. Cephalgia was aggravated in both groups during the entire accompaniment period, worsening in the placebo group.

A study has proven that parenteral administration of proteoglycans extract of medicinal fungus allied to chemotherapy is capable of extending survival time, restoring immunological parameters and improving life quality of colorectal cancer patients and others carcinomas in comparison to patients treated with chemotherapy only.²³

Other studies showed that a supplemented diet with *Agaricus sylvaticus* fungus in colorectal cancer patients during chemotherapy treatment for three months was capable of improving disposition in 55% of the subjects, absence of alterations in 36% and only 9% related loss of heart. These alterations were not observed in the placebo group, which felt dizziness (28%), pains (27%), insomnia (18%), weakness (9%) and absence of alterations (18%).⁹

In the beginning of treatment, an increase of appetite was related by 17.86% of all patients in the placebo group and by 10.71% of all patients in the *Agaricus sylvaticus* supplemented group. After six months, only 7.14% of patients in the placebo group related a steady increase of appetite, while in the supplemented group, this had increased by 32.14%. Simultaneously, appetite was decreasing in patients of both groups, though less severe in the supplemented group, evidencing again a possible bioactive effect of *Agaricus sylvaticus* fungus.

One of the most common symptoms that affect oncological patients is a lack of appetite, which can culminate in anorexia. Anorexia affects about 40% of cancer patients at diagnosis, and more than 2/3 in advanced stadiums of the disease. This constitutes the main cause of alimentary deficit as a result of tumoral and/or mechanical effects, inducing progressive inanition with consequent alteration of nutritional state and immunological status likely to culminate in cachexia²⁴. The main cytokines involved in the geneses of cachexia include: TNF- α (tumor necrosis factor-alpha), IL-1 (interleukin-1), IL-2 (interleukin-2), IL-6 (interleukin-6), IFN- γ (interferon-gamma), leukemia inhibitory factor (LIF) and prostaglandin E (PGE₂).^{5,7}

Oncological patients complain about reduced feeding capacity mainly due to slow digestion and gastric emptying resultant of reduced production of digestive secretions, gastric mucosal and gastric muscular atrophy.²⁴ Other factors commonly presented by patients with malignant neoplasia are also able to significantly influence the appearance of anorexia such as: dyspha-

sia, odynophagia, nausea, anxiety, fear of vomiting, depression, dehydration, constipation, postprandial fullness, amongst others.^{18,21,22,24}

Other studies have demonstrated that the administration of extracted polysaccharides from medicinal fungus can improve appetite, reduce fatigue and stabilize hematopoietic parameters.²⁵ Scientific evidences show that the substance mainly responsible for the immunomodulator effects of mushrooms is the polysaccharide β -D-glucan. The β -D-glucan act in the human organism through the increase of immunological functions, stimulation of NK cells, lymphocytes T, lymphocytes B and complementary cells, increase the number of macrophages and monocytes, promoting the proliferation and/or production of antibodies and some cytokines as IL-2 e IL-6, IFN- γ , TNF- α and, likewise, preventing regeneration and metastasis of cancer.^{5,7}

In the beginning of the study, 28.57% of patients from the placebo and 39.29% from the *Agaricus sylvaticus* groups related constipation. After six months, only 14.29% of patients in the supplemented group remained constipated. These results were not observed in the placebo group, once more an inferring bioactive effect of *Agaricus sylvaticus* fungus.

Constipation is a common symptom in oncological patients as a consequence of anorexia-cachexia syndrome and its frequency is higher in patients with advanced illness and patients using medication for pain suppression.²⁶ Several factors, other than pain and drug therapy, contribute to the delay of intestinal motility such as: reduction of intestinal content due to routine exams, surgeries, dietary inadequacy, metabolic and emotional disorders. When prolonged, constipation may culminate in diverse manifestations, such as: colic, nausea, vomiting, respiratory failure caused by the rise of the diaphragm, cephalgia, dehiscence of sutures etc.²² The difficulties and discomfort succeeding constipation are associated to a sensation of incomplete rectal emptying followed by abdominal pain, flatulence, abdominal distention and anorexia.²⁶

Patients belonging to the placebo and *Agaricus sylvaticus* groups, 21.43% and 32.14% respectively, related diarrhea at the beginning of the accompaniment. Throughout the treatment, observation noted a reduction in episodes of diarrhea in the *Agaricus sylvaticus* group. These results were not found in the placebo group.

Patients with malignant neoplasia suffer constant periods of anxiety and anguish followed by appetite reduction and diverse symptoms of stressful and traumatic events. Amongst the main symptoms of anxiety are: excessive worry and fatigue, pains, dizziness, nausea, abdominal discomfort and, mainly, diarrhea.²¹

In the placebo group a greater number of patients related alternate diarrhea/constipation after six months of accompaniment. These results were not observed in the *Agaricus sylvaticus* group, since these symptoms did not appear after six months of supplementation.

A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial has demonstrated that supplemented diet with *Agaricus sylvaticus* fungus in postoperative patients of colorectal cancer undergoing chemotherapy, significantly improved gastrointestinal function such as episodes of diarrhea and constipation when compared with the placebo group.⁸

Besides β -D-glucans, medicinal fungus possess high amounts of other fibers.⁵⁻⁷ The gastrointestinal benefits obtained from the use of dietary fibers are evident, since fibers do not undergo any action of digestive enzymes and, through fermentation of colonic bacteria, produce short-chain fatty acids that exert trophic effects on the intestinal mucosa, creating more bulk, reducing intestinal transit time thus protecting the colon of cytotoxic substances. Likewise, this reduces intraluminal pressure as a result of softer stools, increases bacterial proliferation having a modulator effect on intestinal microbiota, stimulates a laxative effect made possible by insoluble fibers.^{26,27}

In the present study, observation noted a reduction of flatulence, flatus retention and abdominal distention complaints in the supplemented group after six months. These results were not observed in the placebo group, demonstrating an important immunomodulator role of the *Agaricus sylvaticus* fungus.

Flatulence, flatus retention and abdominal distention may be the consequence of constipation.^{24,26} Medicinal fungi are capable of bringing relief from these symptoms through the beneficial effects provided by fibers on intestinal microbiota.

At the end of treatment, observation noted an apparent improvement on the pyrosis, postprandial fullness and nausea symptoms in the *Agaricus sylvaticus* group, results not observed in the placebo group, again evidencing bioactive effects of *Agaricus sylvaticus* fungus.

Other manifestations can also be triggered by intestinal disorders such as constipation, nausea, colic and vomits among others.²² Alterations of the emotional state may also culminate in diverse epigastric related conditions, and might persist for days and/or last almost an entire day.²¹

Discomfort owing to constipation may be associated with abdominal pain,^{24,26} a symptom commonly found in colorectal cancer patients, partially explaining the effects observed in the supplemented group.

Clinical studies have demonstrated that polysaccharides present in medicinal fungus are capable of alleviating toxic reactions caused by antineoplastic medication, inhibit proteic synthesis of neoplastic cells, normalize the bowel system, act favorably in lipidic metabolism, promote relief from symptoms suffered by oncological patients, stimulate the immunological and hematological systems, enhance life quality and prolong the survival of individuals bearing cancer.^{5-10,29}

In the present study, observation noted an improvement of practically all indicators evaluated in the supplemented group mainly when compared with the placebo group, demonstrating possible presence of bioactive sub-

stance in *Agaricus sylvaticus* fungus which is able to improve the life quality of these patients.

Studies demonstrate the capacity of extracted proteoglycans of medicinal fungus to increase the survival of patients with diverse types of malignant neoplasia, including colorectal cancer, besides improving life quality and promoting relief from symptoms in 70% to 97% of patients with cancer.^{6,25,30} It is believed to be the probable active mechanism related to the stimulation of the immunological functions, macrophages fagocitary activity and the improvement of the reticulum-endothelial system functions.⁶

In addition to proteoglycans, several other bioactive substances are present in medicinal fungus such as glucans, lectin, ergosterol, triterpenes, arginine and glutamine. The active mechanism of these substances has not been completely elucidated in literature, but scientific evidence suggests that these bioactive components may modulate the carcinogenesis process at the stages of initiation, promotion and progression and, therefore, promote additional benefits to patients with diverse types of cancer.⁶

It should be emphasized that no evidence has been found in the literature reporting adverse, side effects and toxicity in pharmacology and nutrition studies conducted in animals and clinical trials related to commercialized fungus species for human consumption³¹. In *vivo* studies of acute toxicity of *Agaricus sylvaticus* have shown that this species presents no toxicity, since there were no clinical, hematological and/or histopathological alterations in the animals studied.³²

Promising results suggest that supplemental dietary administration with *Agaricus sylvaticus* fungus is capable of improving the life quality of patients with colorectal cancer in post-surgical phase. Nevertheless, further studies should be carried out so as to indicate the safe dosage needed by different diseases in order to obtain its thorough benefits and effectiveness.

References

1. Fortes RC, Recôva VL, Melo AL, Novaes MRCG. Hábitos dietéticos de pacientes com câncer colo-retal em fase pós-operatória. *Rev Bras Cancerol* 2007; 53 (3): 277-89.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2005. 94p: il.
3. Lee PY, Fletcher WS, Sullivan ES, Vetto JT. Colorectal cancer in young patients: characteristics and outcome. *The American Surgeon* 1994; 60 (8): 607-12.
4. Conde DM, Pinto-Neto AM, Júnior RF, Aldrighi JM. Qualidade de vida de mulheres com câncer de mama. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006; 28 (3): 195-204.
5. Novaes MRCG, Fortes RC. Efeitos antitumorais de cogumelos comestíveis da família Agaricaceae. *Revista Nutrição Brasil* 2005; 4 (4): 207-17.
6. Fortes RC, Novaes MRCG. Efeitos da suplementação dietética com cogumelos Agaricales e outros fungos medicinais na terapia contra o câncer. *Rev Bras Cancerol* 2006; 52 (4): 363-71.
7. Fortes RC, Taveira VC, Novaes MRCG. The immunomodulator role of β -D-glucans as co-adjuvant for cancer therapy. *Rev Bras Nutr Clin* 2006; 21 (2): 163-8.

8. Fortes RC, Novaes MRCG, Recôva VL, Melo AL. Gastrointestinal alterations after three months of nutritional supplementation with *Agaricus sylvaticus* mushroom in patients with adenocarcinoma of gross intestine. In: Annals of the I World Congress of Public Health Nutrition/ VII National Congress of the Spanish Society of Community Nutrition and Public Health Nutrition; 2006 September; Barcelona, Spain; 2006. Abstract ES17-4.
9. Fortes RC, Novaes MRCG, Recôva VL, Melo AL. Quality of life during dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* in patients with adenocarcinoma of gross intestine in post-surgical chemotherapy treatment. Proceedings of the I World Congress of Public Health Nutrition/ VII National Congress of the Spanish Society of Community Nutrition and Public Health Nutrition; 2006 September 28-30; Barcelona, Spain: NS 2006. p. 237.
10. Novaes MRCG, Fortes RC, Recôva VL, Melo AL. Hematological and immunological parameters in colorectal cancer patients after six months of dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* mushroom. In: Annals of Oncology of the World Congress on Gastrointestinal Cancer; 2007 June-July; Barcelona, Spain; 2007. Abstract P0016.
11. Novaes MRCG, Novaes LCG. Fármaco-nutrientes em cogumelos comestíveis *Agaricales* e outros basidiomicetos. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica* 2005; 20 (3): 181-7.
12. Diniz BSO, Lacerda-Filho A. Prevenção secundária do câncer colorretal em indivíduos assintomáticos de baixo risco. *Rev Med Minas Gerais* 2004; 14 (1): 46-52.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM: classificação de tumores malignos. 6. ed. - Rio de Janeiro: INCA, 2004. 254 p.
14. Saad-Hossne R, Prado RG, Bakonyi Neto A, Lopes PS, Nascimento SM, Santos CRV et al. Estudo retrospectivo de pacientes portadores de câncer colorretal atendidos na Faculdade de Medicina de Botucatu no período de 2000-2003. *Rev Bras Coloproct* 2005; 25 (1): 31-7.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Falando sobre câncer de intestino/ Instituto Nacional de Câncer. Sociedade Brasileira de Coloproctologia. Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn. Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva. Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva. Sociedade Brasileira de Cancerologia. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Rio de Janeiro: INCA, 2003. 36p: il.
16. Servaes P, Verhagen S, Bleijenber G. Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer* 2002; 38 (1): 27-43.
17. Flechtner H, Bottomley A. Fatigue and quality of life: lessons from the real world. *The Oncologist* 2003; 8 (Supl. 1): 5-9.
18. Baxter YC, Waitzberg DL. Qualidade de vida do paciente oncológico. In: Waitzberg DL. Dieta, nutrição e câncer. São Paulo: Atheneu. 2004. pp. 573-80.
19. Bower JE. Prevalence and causes of fatigue after cancer treatment: the next generation of research. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23 (33): 8280-2.
20. Calil HM, Fernandes FN, Scippa AM, Quarantini L. Depressão em pacientes com câncer: diagnóstico e tratamento. *Câncer Hoje* 2006; 4 (14): 4-7.
21. Lourenço MTC, Costa CL. Aspectos psicossociais do paciente com câncer. In: Ikemori EHA, editores. Nutrição em oncologia. São Paulo: Marina e Tecmedd, 2003, pp. 369-74.
22. Júnior JOO, Martins IMSM. Dor oncológica. In: Ikemori EHA, editores. Nutrição em oncologia. São Paulo: Marina e Tecmedd, 2003, pp. 376-401.
23. Lindequist U, Niedermeyer THJ, Jülich WD. The pharmacological potential of mushrooms. *eCAM* 2005; 2 (3): 285-99.
24. Silva MPN. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. *Rev Bras Cancerol* 2006; 52 (1): 59-77.
25. Sullivan R, Smith JE, Rowan NJ. Medicinal mushrooms and cancer therapy. *Spring* 2006; 49 (2): 159-70.
26. 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.
27. Fortes RC. Os frutooligossacarídeos, a inulina e suas implicações na indústria de alimentos. *Rev Nutr Bras* 2005; 4 (1): 52-61.
28. Fortes RC. Alimentos prebióticos: efeitos bifidogênicos dos frutooligossacarídeos e da inulina no organismo humano. *Rev Soc Bras Farm Hosp* 2006; 2 (9): 16-22.
29. Novaes MRCG, Fortes RC, Recôva VL, Melo AL. Biochemical parameters of colorectal cancer patients using diet with *Agaricus sylvaticus* mushroom: randomized study. In: Annals of Oncology of the World Congress on Gastrointestinal Cancer; 2007 June-July; Barcelona, Spain; 2007. Abstract P0017.
30. Didukh MY, Wasser SP, Nevo E. Medicinal value of species of the family *Agaricaceae* cohn (higher basidiomycetes) and future perspectives. *International Journal of Medicinal Mushrooms* 2003; 5 (2): 133-52.
31. Taveira VC, Novaes MRCG. Consumo de cogumelos na nutrição humana: uma revisão da literatura. *Com Ciências Saúde* 2007; 18 (4): 315-22.
32. Novaes MRCG, Novaes LCG, Melo A, Recôva V. Avaliação da toxicidade aguda do cogumelo *Agaricus sylvaticus*. *Com Ciências Saúde* 2007; 18 (3): 227-36.

Alterações Lipídicas em Pacientes com Câncer Colorretal em Fase Pós-Operatória: Ensaio Clínico Randomizado e Duplo-Cego com Fungos *Agaricus sylvaticus*

Lipidic Alterations in Patients with Colorectal Cancer in Post-Surgery Phase: A Randomized and Double-Blind Clinical Trial with *Agaricus sylvaticus* Fungus

RENATA COSTA FORTES¹, ANDRESA LIMA MELO², VIVIANE LACORTE RECÓVA²,
MARIA RITA CARVALHO GARBINOVAES³

¹Universidade de Brasília (DF)/ Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires (GO); ²Faculdade de Medicina da Escola Superior em Ciências da Saúde do Distrito Federal/ ESCS/ FEPECS (DF); ³Universidade de Brasília (DF)/ Faculdade de Medicina da Escola Superior em Ciências da Saúde do Distrito Federal ESCS/ FEPECS (DF) - Brasil.

FORTES RC; MELO AL; RECÓVA VL; NOVAES MRCG. Alterações Lipídicas em Pacientes com Câncer Colorretal em Fase Pós-Operatória: Ensaio Clínico Randomizado e Duplo-Cego com Fungos *Agaricus sylvaticus*. *Rev bras Coloproct*, 2008;28(3): 281-288.

RESUMO: Introdução: Alterações no metabolismo lipídico são comuns em pacientes com câncer. Fungos medicinais podem exibir atividade hipolipidêmica. Objetivo: Avaliar os efeitos da suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* no perfil lipídico de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória. Métodos: Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, realizado no Hospital de Base do Distrito Federal por seis meses. Amostra constituída por 56 pacientes, estádios I, II e III, separados em dois grupos: placebo e suplementado com *Agaricus sylvaticus* (30mg/kg/dia). Resultados analisados pelos programas Microsoft Excel 2003 e SPSS 14.0 com $p = 0.05$. Resultados: O grupo *Agaricus sylvaticus* apresentou níveis séricos iniciais de colesterol total de 207.36 ± 52.67 mg/dL, lipoproteína de baixa densidade de 120.79 ± 44.02 mg/dL e triglicérides de 181.64 ± 187.52 mg/dL. Após seis meses de suplementação, observou-se redução para 191.11 ± 39.72 mg/dL ($p = 0.01$), 103.08 ± 39.20 mg/dL ($p = 0.0001$) e 168.04 ± 146.91 mg/dL ($p = 0.18$), respectivamente. No grupo placebo, observou-se aumento não-significativo de colesterol total ($p = 0.08$) e aumento significativo de lipoproteína de baixa densidade ($p = 0.01$) e triglicérides ($p = 0.0001$). Não foram observadas, em ambos os grupos, alterações significantes nos níveis de lipoproteína de alta densidade e lipoproteína de muito baixa densidade. Conclusão: Os resultados sugerem que a suplementação dietética com *Agaricus sylvaticus* pode melhorar significativamente o perfil lipídico de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória.

Descritores: *Agaricus sylvaticus*, fungos medicinais, alterações metabólicas, metabolismo lipídico, câncer colorretal.

INTRODUÇÃO

O câncer, enfermidade crônica multicausal, caracterizado pelo crescimento e desenvolvimento desordenado das células, é uma das maiores causas de óbito da humanidade, sendo considerado um sério problema de saúde pública¹.

O desenvolvimento das neoplasias malignas resulta da interação entre fatores endógenos e ambientais, destacando-se a dieta como um dos principais fatores de risco na etiologia dos diversos tipos de câncer¹⁻³.

Dentre as principais alterações metabólicas induzidas pelos tumores avançados, observam-se

Trabalho realizado no Hospital de Base da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, Brasília, DF. Endereço: SMHS - Área Especial - Quadra 101. CEP: 70.330-150 - Brasília - DF - Brasil.

Pesquisa aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, Brasília, DF, em 08 de julho de 2004.

Não há conflitos de interesse que possam influenciar e/ou ter influenciado os resultados da pesquisa e/ou o conteúdo do trabalho.

Recebido em 02/07/2008

Aceito para publicação em 06/05/2008

depleção dos depósitos lipídicos, aumento da lipólise, aumento do *turnover* de glicerol e ácidos graxos livres, redução da lipogênese e, conseqüente, hiperlipidemia².

Evidências científicas têm demonstrado que a suplementação dietética com fungos medicinais é capaz de exibir atividade hipolipidêmica em estudos experimentais^{4,6} e clínicos⁷ por conterem substâncias que atuam na regulação do metabolismo lipídico³.

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* no perfil lipídico de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória atendidos no Ambulatório de Proctologia do Hospital de Base do Distrito Federal, Brasil.

MATERIAIS E MÉTODOS

Metodologia do estudo

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

Casuística

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

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

Extrato do fungo *Agaricus sylvaticus*

O fungo *Agaricus sylvaticus*, foi obtido de um produtor, credenciado pela Empresa Brasileira de Agropecuária - Embrapa, da região de Tapiraí, Estado

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

O extrato seco foi transformado em comprimidos, seguindo procedimento farmacotécnico. A dosagem do fungo administrada aos pacientes foi equivalente a 30mg/kg/dia (considerando o peso médio da população estudada), fracionada em duas tomadas diárias (seis comprimidos por dia, sendo três comprimidos pela manhã e três à tarde, nos intervalos entre as refeições) durante um período de seis meses. 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 fungo *Agaricus sylvaticus*.

Evolução clínica

Os pacientes foram acompanhados por um período de seis meses, sendo que nos três primeiros meses, foram realizadas consultas quinzenais para a avaliação clínica e, nos últimos três meses, as consultas passaram a ser a cada 30 dias.

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

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

Todos os pacientes foram contactados pelos pesquisadores, semanalmente, via telefone, para esclarecimentos de dúvidas, verificação do uso adequado do *Agaricus sylvaticus* e confirmação do agendamento, garantindo maior adesão ao tratamen-

to e controle sobre a continuidade do paciente no estudo.

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

Avaliação laboratorial

A coleta do sangue foi realizada seguindo o critério de 12h de jejum dos pacientes. O material coletado foi depositado em tubos secos à vácuo para a obtenção do soro, seguindo os protocolos recomendados pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica para a Coleta de Sangue Venoso⁸. Os exames foram realizados no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Base da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. As amostras coletadas foram centrifugadas e analisadas em aparelho TARGA 3000 – *Random Access Chemistry Analyser*, seguindo os procedimentos do laboratório. Para a determinação da análise de colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL colesterol/ HDL-c), triglicerídeos (TG), utilizou-se o reagente para análise automatizada col-HDL monofase marca *Wiener*. Os valores de lipoproteína de baixa densidade (LDL colesterol/ LDL-c) e lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL colesterol/ VLDL-c) foram calculados pela fórmula de Friedewald (válida para triglicérido < 400mg/dL): LDL = colesterol total – HDL – (triglicérido/5). Os resultados dos exames foram analisados de acordo com os valores de referência padronizados pelo Laboratório de Análises Clínicas do referido hospital.

Análise estatística

Os valores dos lipídeos plasmáticos apresentados foram comparados e analisados por meio dos testes estatísticos *T-student* e *F*, utilizando-se os programas Microsoft Excel 2003 e SPSS (*Statistical Package of the Social Sciences*, SPSS Inc, Chicago, EUA) para *Windows* versão 14.0, com valor de significância de $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

Após seis meses de acompanhamento no Ambulatório de Proctologia do Hospital de Base do Distrito Federal, 56 pacientes com câncer colorretal conclu-

íram o estudo, sendo 32 mulheres (57,1%) e 24 homens (42,9%), separados nos grupos que receberam o placebo e o fungo *Agaricus sylvaticus*.

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

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

Em relação à análise de colesterol total, foram observados os seguintes resultados: o grupo placebo tinha um colesterol total inicial de $192,71 \pm 35,70$ mg/dL, após três meses foi observado um aumento (de $192,71 \pm 35,70$ mg/dL para $204,68 \pm 56,09$ mg/dL, $p = 0,08$) e, no sexto mês, houve novamente um aumento (de $192,71 \pm 35,70$ mg/dL para $203,32 \pm 48,78$ mg/dL, $p = 0,08$), porém estas alterações não foram estatisticamente significativas, figura 1.

O grupo suplementado com *Agaricus sylvaticus* tinha um colesterol total inicial de $207,36 \pm 52,67$ mg/dL, com três meses de $194,68 \pm 44,66$ mg/dL, e após seis meses de $191,11 \pm 39,72$ mg/dL com redução significativa dos níveis plasmáticos de colesterol total com $p = 0,05$ e $p = 0,01$, respectivamente, figura 1.

O valor inicial do HDL-c do grupo placebo foi de $52,40 \pm 14,91$ mg/dL, após três meses $61,29 \pm 39,42$ mg/dL ($p = 0,13$) e seis meses $55,89 \pm 28,61$ mg/dL ($p = 0,28$), demonstrando aumento não-significativo, quando comparado com os resultados iniciais, figura 2.

O HDL-c inicial do grupo suplementado com *Agaricus sylvaticus* foi de $51,18 \pm 19,06$ mg/dL, apresentando aos três meses redução não-significativa para $50,75 \pm 12,00$ mg/dL, $p = 0,41$, e após seis meses aumento para $52,04 \pm 13,07$ mg/dL, $p = 0,36$, figura 3.

Os valores iniciais do LDL-c do grupo placebo foram de $109,67 \pm 32,53$ mg/dL com aumento significativo após três meses $124,71 \pm 38,95$ mg/dL ($p = 0,0001$) e seis meses $121,07 \pm 41,80$ mg/dL ($p = 0,01$), quando comparado com os resultados iniciais, figura 2.

O grupo que recebeu *Agaricus sylvaticus* apresentou inicialmente valores de LDL-c de $120,79 \pm 44,02$ mg/dL, observou-se redução significativa com três meses para $107,33 \pm 43,26$ mg/dL, $p = 0,01$

Resultados dos níveis plasmáticos de colesterol total

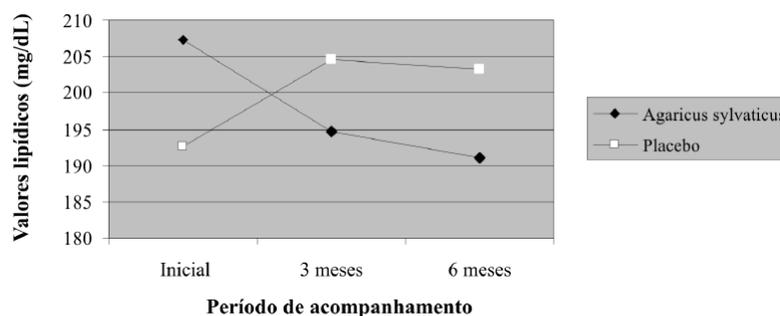


Figura 1 - Níveis plasmáticos de colesterol total de pacientes com câncer colorretal após seis meses de seguimento em ensaio clínico randomizado.

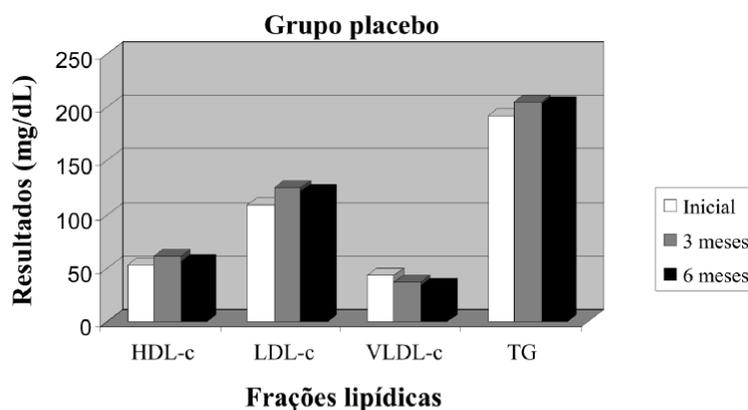


Figura 2 - Níveis plasmáticos de HDL-c, LDL-c, VLDL-c e TG dos pacientes do grupo placebo durante o período de acompanhamento.

e com seis meses para $103.80 \pm 39.20 \text{ mg/dL}$, $p = 0.0001$, figura 3.

O grupo placebo tinha uma taxa de VLDL-c inicial de $42.75 \pm 49.61 \text{ mg/dL}$, com diminuição para $36.36 \pm 31.87 \text{ mg/dL}$, $p = 0.10$ aos três meses e após seis meses, nova diminuição para $33.21 \pm 14.44 \text{ mg/dL}$, $p = 0.15$, porém todas essas alterações não foram estatisticamente significativas, figura 2.

O grupo *Agaricus sylvaticus* apresentou redução não-significativa de VLDL-c com três meses de suplementação (de $36.79 \pm 35.62 \text{ mg/dL}$ para $36.46 \pm 34.79 \text{ mg/dL}$, $p = 0.46$), e aumento não-signifi-

cativo com seis meses (de $36.79 \pm 35.62 \text{ mg/dL}$ para $39.17 \pm 39.72 \text{ mg/dL}$, $p = 0.31$), figura 3.

No grupo placebo, observou-se aumento significativo dos níveis séricos de TG com três meses (de $137.93 \pm 59.19 \text{ mg/dL}$ para $157.54 \pm 68.45 \text{ mg/dL}$, $p = 0.01$) e após seis meses (de $137.93 \pm 59.19 \text{ mg/dL}$ para $169.65 \pm 89.13 \text{ mg/dL}$, $p = 0.0001$), figura 2. Esses achados não foram encontrados no grupo *Agaricus sylvaticus* que apresentou redução das taxas de TG com três meses (de $181.64 \pm 187.62 \text{ mg/dL}$ para $174.79 \pm 168.17 \text{ mg/dL}$, $p = 0.33$), e após seis meses (de $181.64 \pm 187.62 \text{ mg/dL}$ para $168.04 \pm 146.91 \text{ mg/dL}$, $p = 0.18$) de suplementação, figura 3.

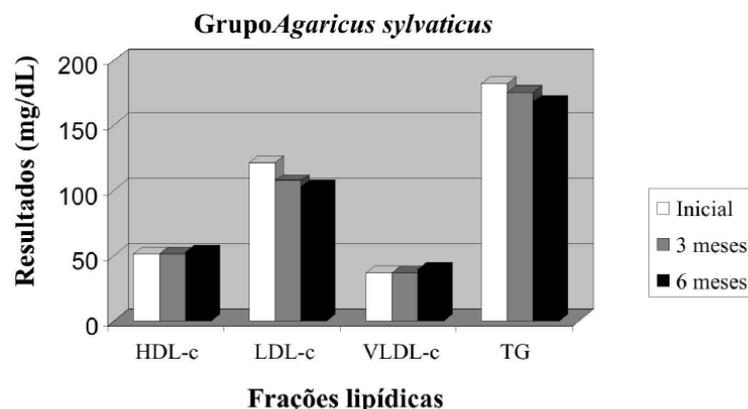


Figura 3 - Níveis plasmáticos de HDL-c, LDL-c, VLDL-c e TG do grupo *Agaricus sylvaticus* durante o período de suplementação.

DISCUSSÃO

Foram encontrados neste estudo, 57,1% de pacientes do sexo feminino e, 42,9% do sexo masculino. Esses dados corroboram com os estudos de Pinho *et al*⁸ que apontam predominância de câncer colorretal no sexo feminino comparado com o masculino na regional estudada. Porém, na literatura, há controvérsias em relação à incidência deste tipo de neoplasia onde alguns estudos apontam que o mesmo incide prevalentemente em homens¹⁰, e outros justificam igual distribuição em ambos os sexos¹¹.

A idade média dos pacientes foi de 59,14±12,95 anos e 56,34±15,53 anos nos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus*, respectivamente. A idade mínima foi de 23 anos e a máxima de 79 anos. Tais resultados são confirmados pela literatura que indica maior incidência de câncer colorretal na faixa etária entre 50 e 70 anos com possibilidades aumentadas de desenvolvimento a partir da quarta década de vida¹².

Em relação ao estadiamento, 50,00% dos pacientes dos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus* pertenciam ao estágio III, tanto pelo sistema TNM como pela classificação de Dukes. Resultados similares foram encontrados no estudo de Saad-Hossne *et al*¹⁰, demonstrando retardo do diagnóstico na maioria dos pacientes o que pode comprometer significativamente o prognóstico.

Evidências científicas têm demonstrado que, dentre as principais alterações metabólicas induzidas pelas neoplasias malignas, destacam-se a depleção

dos depósitos lipídicos, o incremento da lipólise e do *turnover* de glicerol e ácidos graxos livres, além da redução da lipogênese e, conseqüente, hiperlipidemia^{2,13}. Esta, por sua vez, pode estar relacionada à inibição da atividade da enzima lipase lipoprotéica plasmática. Tanto a diminuição na atividade da lipase lipoprotéica quanto o aumento na lipogênese hepática são mediados por fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 1 (IL-1)¹⁴.

Além da redução da atividade da lipase lipoprotéica, as alterações no metabolismo lipídico estão relacionadas ao aumento da lipase hormônio-sensível. Esses fatores culminam com conseqüente aumento na oxidação lipídica, resultando no incremento de ácidos graxos livres, glicerol e hipertrigliceridemia secundária ao decréscimo na depuração sérica dos triglicerídeos VLDL pela diminuição da atividade da lipase lipoprotéica. Acredita-se que essas alterações metabólicas estejam sob o controle dos mediadores do câncer como o TNF- α . Porém, ainda não está estabelecido se essas citocinas têm ação direta sob o consumo das reservas lipídicas nos pacientes com neoplasias malignas. Evidenciou-se, recentemente, a existência de um fator de mobilização de lipídeos sintetizado pelo tumor ou hospedeiro com câncer¹⁵.

Os principais mecanismos envolvidos com o aumento na taxa de lipólise nos pacientes com câncer incluem redução da ingestão oral, perda ponderal, resposta de estresse à doença, resistência à insulina e liberação de fatores lipolíticos pelo tumor^{13,14}.

No presente estudo, observou-se, no grupo *Agaricus sylvaticus*, redução significativa dos níveis plasmáticos de CT e LDL-c durante todo o período de suplementação. Resultados inversos foram observados no grupo placebo, sugerindo a presença de substâncias bioativas nos fungos *Agaricus sylvaticus* capazes de reduzir essas frações lipídicas.

Acredita-se que os fungos medicinais são capazes de modular o processo de carcinogênese nos diversos estádios da doença por meio de distintos mecanismos. Porém, os mecanismos de ação dos princípios ativos presentes nos fungos *Agaricales* e em outros fungos medicinais ainda não estão completamente elucidados na literatura. Sugere-se que essas ações podem ser atribuídas a componentes específicos destes fungos como as β -glucanas, os triterpenos, as lectinas, a arginina, a glutamina e o ergosterol. Investidores destacam o papel da β -glucana como principal responsável pelos efeitos hipolipidêmicos apresentados pelos fungos medicinais^{1,2,16}.

Em relação aos níveis séricos de TG, averiguou-se, no grupo placebo deste estudo, aumento significativo com três meses e após seis meses de acompanhamento. Enquanto no grupo *Agaricus sylvaticus* houve, no mesmo período, redução de TG, apesar de não-significativa, inferindo novamente que o fungo *Agaricus sylvaticus* é capaz de modular o metabolismo lipídico por meio de componentes biologicamente ativos.

Estudos experimentais conduzidos em animais de laboratório têm comprovado que a administração de determinadas espécies de fungos medicinais é capaz de promover redução significativa do CT, LDL-c^{4,5,17,20}, VLDL-c^{5,17}, TG^{16,20}, fosfolipídio, índice aterogênico e da atividade da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), além do aumento do HDL-c²⁰.

Hipóteses sugerem que os fungos medicinais são capazes de reduzir os níveis lipídicos por meio do aumento da excreção fecal e, particularmente, por aumentar o receptor hepático LDL, efeitos estes proporcionados pelas fibras alimentares⁵. As lovastatinas, substâncias que se ligam às estatinas, inibidoras da enzima HMG-CoA redutase, que catalisa a síntese do mevalonato, podem ser detectadas em determinados fungos medicinais e, dessa forma, atuar conjuntamente como responsáveis pelos efeitos observados^{19,21}. Além disso, estudos identificaram a presença de eritadenina, agente hipolipidêmico, presente nos fungos medicinais, capaz de reduzir os níveis de colesterol

e outros lipídeos por meio da excreção do colesterol ingerido e de sua decomposição metabólica^{17,19}, confirmando que diversas substâncias desconhecidas podem estar presentes nos fungos e responder igualmente pelos atributos hipolipidêmicos.

Estudos clínicos são escassos na literatura, porém, Novaes *et al*⁷, em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, comprovaram que a suplementação com fungo *Agaricus sylvaticus* em pacientes no pós-operatório de câncer colorretal, foi capaz de reduzir os níveis de CT ($p = 0.01$) e LDL-c ($p > 0.05$) comparado com o grupo placebo. Ainda neste estudo, os autores observaram que os níveis de HDL-c e VLDL-c não alteraram em ambos os grupos. Resultados similares foram encontrados no nosso estudo, uma vez que os valores de HDL-c e VLDL-c, nos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus*, também não apresentaram alterações estatisticamente significantes durante todo o período de acompanhamento.

Pesquisas científicas têm comprovado que a principal substância que responde pelos atributos funcionais dos fungos medicinais é a β -glucana^{1-3,16}. As β -glucanas, fibras alimentares solúveis, são capazes de atuar eficazmente na redução do colesterol e de outros lipídeos plasmáticos^{16,17,22}. Entretanto, os mecanismos de ação dessas substâncias bioativas ainda não estão totalmente esclarecidos⁶.

Estudos demonstram que a excreção aumentada de ácidos biliares nas fezes ocorre devido à ingestão de fungos medicinais, fontes de fibras, e que a hipótese preliminar a respeito do mecanismo redutor dos níveis de colesterol é o incremento da excreção fecal de ácidos biliares e de colesterol¹⁷.

Outras hipóteses indicam que as fibras solúveis promovem alterações na absorção intestinal, na secreção de hormônios pancreático e/ou intestinal, no metabolismo das lipoproteínas e dos ácidos biliares e na fermentação dos produtos e seus efeitos na síntese hepática de colesterol, além de aumentar a viscosidade no intestino delgado, resultando na reduzida absorção e/ou reabsorção de ácidos biliares e de colesterol ou triglicerídeos, reduzindo conseqüentemente os níveis lipídicos plasmáticos. Além disso, os ácidos graxos de cadeia curta, particularmente o propionato, um metabólito fermentável das fibras solúveis, podem estar envolvidos na redução das concentrações séricas de colesterol. A atividade da HMG-CoA redutase é também regulada por modificações nas concentrações exógenas de colesterol^{5,6}.

CONCLUSÃO

Os resultados sugerem que, a suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* é capaz

de reduzir o colesterol total, LDL-c e triglicérides, apresentando efeitos benéficos no metabolismo lipídico e, conseqüentemente, no prognóstico desses pacientes.

ABSTRACT: Introduction: Alterations in the lipidic metabolism are common in patients with cancer. Medicinal fungus may show hypolipidemic activity. Objective: To evaluate the effects of dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* fungus in lipidic profile of patients with colorectal cancer in post-surgery phase. Methods: Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial carried out at the Federal District Base Hospital, for six months. Samples of 56 enrolled patients, stadiums phase I, II and III, divided in two groups: placebo group and group supplemented with *Agaricus sylvaticus* (30mg/kg/day). Results were analyzed with Microsoft Excel 2003 and SPSS 14.0 programs, with $p = 0.05$. Results: The *Agaricus sylvaticus* group had initial total cholesterol levels of 207.36 ± 52.67 mg/dL, low-density lipoprotein of 120.79 ± 44.02 mg/dL and triglycerides of 181.64 ± 187.52 mg/dL. After six months of supplementation it was observed a reduction 191.11 ± 39.72 mg/dL ($p = 0.01$), 103.08 ± 39.20 mg/dL ($p = 0.0001$) and 168.04 ± 146.91 mg/dL ($p = 0.18$), respectively. In the placebo group it was observed not-significant increase of total cholesterol levels ($p = 0.08$) and significant increase of low-density lipoprotein ($p = 0.01$) and triglycerides ($p = 0.0001$). No significant statistical alterations were observed in the levels of high-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein in both groups. Conclusion: Results suggest that the dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* may significantly improve the lipidic profile of colorectal cancer patients in post-surgery phase.

Keywords: *Agaricus sylvaticus*, medicinal fungus, metabolic alterations, lipidic metabolism, colorectal cancer.

REFERÊNCIAS

1. Fortes RC, Taveira VC, Novaes MRCC. The immunomodulator role of α -D-glucans as co-adjuvant for cancer therapy. Rev Bras Nutr Clin 2006; 21(2): 163-8.
2. Fortes RC, Novaes MRCC. Efeitos da suplementação dietética com cogumelos Agaricales e outros fungos medicinais na terapia contra o câncer. Rev Bras Cancerol 2006; 52(4): 363-71.
3. Novaes MRCC, Fortes RC. Efeitos antitumorais de cogumelos comestíveis da família agaricaceae. Rev Nutr Bras 2005; 4(4): 207-217.
4. Berger A, Jones PJH, Abumweis SS. Plant sterols: factors affecting their efficacy and safety as functional. Lipids in Health and Disease 2004; 3:5.
5. Fukushima M, Ohashi T, Fujiwara Y, Sonoyama K, Nakano M. Cholesterol-lowering effects of maitake (*Grifola frondosa*) fiber, shiitake (*Lentinus edodes*) fiber, and enokitake (*Flammulina velutipes*) fiber in rats. Exp Biol Med 2001; 226(8): 758-65.
6. Fukushima M, Nakano M, Morii Y, Ohashi T, Fujiwara Y, Sonoyama K. Hepatic LDL receptor mRNA in rats is increased by dietary mushroom (*Agaricus bisporus*) fiber and sugar beet fiber. J. Nutr 2000; 130: 2151-56.
7. Novaes MRCC, Fortes RC, editors. Alterations on the metabolism of lipids in post-surgery patients with colorectal cancer supplemented with fungus *Agaricus sylvaticus*. Proceedings of the 27th International Congress of ESPEN and Clinical Nutrition; 2005 Aug 27-30; Brussels, Belgium: Elsevier 2005.
8. Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial para Coleta de Sangue Venoso. 1ª edição. São Paulo. 2005: 01-76.
9. Pinho MSL; Ferreira LC; Brigo MJK; Pereira Filho A; Wengerkievicz A; Ponath A; Salmoria L. Incidência do câncer colorretal na regional de saúde de Joinville (SC). Rev bras Coloproct, 2003; 23(2): 73-76.
10. Saad-Hossne R, Prado RG, Bakonyi Neto A, Lopes PS, Nascimento SM, Santos CRV, et al. Estudo retrospectivo de pacientes portadores de câncer colorretal atendidos na Faculdade de Medicina de Botucatu no período de 2000-2003. Rev bras Coloproct, 2005; 25(1): 31-37.
11. Waitzberg DL, Mazza RPJ, Alves CC. Conseqüências nutricionais do tratamento cirúrgico do trato gastrointestinal. In: Waitzberg DL: Dieta, Nutrição e Câncer. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 407-24.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2005: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2004. 94p: il.
13. Faria FA, Campos CS, Fortes RC. Terapia nutricional enteral em pacientes oncológicos: uma revisão da literatura. Com Ciências Saúde 2008; 19(1): 61-70.
14. Montagnini AL, Perini MV. Alterações metabólicas do câncer. In: Ikemori EHA, Oliveira T, editores. Nutrição em oncologia. São Paulo: Editora Marina e Tecmedd; 2003. p. 35-44.
15. Rocha EEM. Ciclos metabólicos fúteis em câncer. In: Waitzberg DL. Dieta, nutrição e câncer. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 297-320.

16. Taveira VC, Novaes MRCC. Consumo de cogumelos na nutrição humana: uma revisão da literatura. *Com. Ciências Saúde* 2007; 18(4): 315-22.
17. Cheung PCK. Plasma and hepatic cholesterol levels and fecal neutral sterol excretion are altered in hamsters fed straw mushroom diets. *The Journal of Nutrition* 1998; 128 (9): 1512-16.
18. Toews VD. Power your immunity with mushroom. *Better Nutrition* 1999; 61(4): 58-60.
19. Wasser SP, Weis AL. Medicinal properties of substances occurring in higher basidiomycetes mushrooms: current perspectives. *Int J Med Mushrooms* 1999; 1:31-62.
20. Yang BK, Park JB, Song CH. Hypolipidemic effect of an exobiopolymer produced from a submerged mycelial culture of *Hericium erinaceus*. *Biosci Biotechnol Biochem* 2003; 67(6): 1292-98.
21. Lindequist U, Niedermeyer THJ, Jülich W-D. The pharmacological potential of mushrooms. *eCAM* 2005; 2(3): 285-99.
22. Biörklund M, Rees AV, Mensink RP, Önning G. Changes in serum lipids and postprandial glucose and insulin concentrations after consumption of beverages with β -glucans from oats or barley: a randomized dose-controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition* 2005; 59(11): 1272-81.

Endereço para correspondência:

RENATA COSTA FORTES
QI 14. CJJ. CS 26. Guará 1 / DF
CEP: 71.015-100
Telefone: (0xx61) 9979-9463
E-mail: renatacfortes@yahoo.com.br