

**RENATA COSTA FORTES
VIVIANE LACORTE RECÔVA
ANDRESA LIMA MELO
MARIA RITA CARVALHO GARBI NOVAES**

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM FUNGOS
AGARICUS SYLVATICUS EM PACIENTES COM CÂNCER
COLORRETAL EM FASE PÓS-OPERATÓRIA: UM ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E PLACEBO-CONTROLADO**

BRASÍLIA – DF

2008

**RENATA COSTA FORTES
VIVIANE LACORTE RECÔVA
ANDRESA LIMA MELO
MARIA RITA CARVALHO GARBI NOVAES**

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM FUNGOS
AGARICUS SYLVATICUS EM PACIENTES COM CÂNCER
COLORRETAL EM FASE PÓS-OPERATÓRIA: UM ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E PLACEBO-CONTROLADO**

Trabalho científico apresentado ao Conselho Regional de Nutricionistas – 1ª Região (CRN-1) para submissão à Comissão Julgadora com intuito de concorrer ao I Prêmio Científico Helena Feijó.

BRASÍLIA – DF

2008

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	iii
LISTA DE FIGURAS	iv
RESUMO	v
1 INTRODUÇÃO	01
2 REVISÃO DA LITERATURA	02
2.1 Câncer e suas Principais Repercussões.....	02
2.2 Fungos com Propriedades Medicinais.....	03
3 OBJETIVOS	07
3.1 Objetivo Geral.....	07
3.2 Objetivos Específicos.....	07
4 MATERIAIS E MÉTODOS	08
4.1 Metodologia do Estudo.....	08
4.2 Casuística.....	08
4.3 Extrato do <i>Agaricus sylvaticus</i>	08
4.4 Evolução Clínica.....	09
4.5 Avaliação dos Indicadores da Qualidade de Vida.....	10
4.6 Avaliação Laboratorial.....	11
4.7 Análise Estatística.....	12
5 RESULTADOS	13
5.1 Características da População Estudada.....	13
5.2 Alterações dos Indicadores da Qualidade de Vida.....	13
5.3 Alterações Gastrointestinais.....	16
5.4 Alterações na Glicemia d Jejum.....	19
5.5 Alterações nos Lipídeos Plasmáticos.....	20
5.6 Alterações no Hemograma e Ferro Sérico.....	22
6 DISCUSSÃO	28
7 CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIAS	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características da população estudada, $n = 56$	14
Tabela 2	Principais alterações apresentadas pelos grupos estudados.....	15
Tabela 3	Resultados da série vermelha do hemograma e do ferro sérico do grupo placebo.....	23
Tabela 4	Resultados da série vermelha do hemograma e do ferro sérico do grupo <i>Agaricus sylvaticus</i>	23
Tabela 5	Resultados da série branca dos grupos placebo e <i>Agaricus sylvaticus</i>	27

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Dores relatadas pelos pacientes nos grupos estudados (n = 56).....	17
Figura 2	Evolução da distensão abdominal nos grupos estudados (n = 56)...	18
Figura 3	Evolução dos sintomas gastrintestinais nos grupos estudados (n = 56).....	19
Figura 4	Alterações nos Lipídeos Plasmáticos.....	20
Figura 5	Evolução dos níveis de CT nos grupos estudados, n = 56.....	21
Figura 6	Evolução dos níveis de HDL-c, LDL-c, VLDL-c e TG do grupo placebo.....	21
Figura 7	Evolução dos níveis de HDL-c, LDL-c, VLDL-c e TG do grupo suplementado.....	21

RESUMO

Os fungos medicinais têm sido utilizados como suplemento dietético em pacientes com diversos tipos de câncer devido às suas propriedades nutricionais, farmacológicas e medicinais. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus*, família *Agaricaceae*, cultivados no Brasil, em pacientes com câncer colorretal, em fase pós-operatória. O estudo constitui um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado. A amostra foi constituída de 56 pacientes (24 homens e 32 mulheres), em estádios I, II e III, alocados em dois grupos: suplementado com *Agaricus sylvaticus* (30mg/kg/dia) e placebo, durante um período de seis meses. As alterações dos indicadores da qualidade de vida (sedentarismo, tabagismo, etilismo, alterações no sono, na disposição e no humor, dor, alterações gastrintestinais e no apetite) foram avaliadas por meio de formulário-padrão e anamnese dirigida-padrão, cujos resultados foram analisados de forma qualitativa e descritiva, utilizando os programas Microsoft Excel 2003 e Epi Info 2004. Foram realizadas três avaliações de glicemia de jejum, hemograma completo, lipidograma completo e ferro sérico ao longo do tratamento. Os resultados foram analisados pelos programas Microsoft Excel 2003 e SPSS 14.0 e, foram considerados significativos para um valor de $p \leq 0.05$. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. No grupo de pacientes suplementados com *Agaricus sylvaticus*, observou-se, após seis meses de suplementação, aumento da 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, aumento do apetite e redução da constipação, diarreia, diarreia alternada com constipação, flatulência, retenção de flatos, pirose, plenitude pós-prandial, náuseas e distensão abdominal, além de redução significativa de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade, glicemia de jejum, plaquetas e aumento significativo de hemoglobina, hematócrito, hemácias, volume corpuscular médio, hemoglobina corpuscular média, concentração hemoglobínica corpuscular média e, neutrófilos, fatos não observados no grupo placebo. Os resultados sugerem que a suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* é capaz de promover benefícios no metabolismo glicídico e lipídico, nos sistemas hematopoético e digestório e, conseqüentemente, na qualidade de vida de pacientes no pós-operatório de câncer colorretal.

Palavras-chave: *Agaricus sylvaticus*, Alterações metabólicas, Qualidade de vida, Câncer colorretal.

1. INTRODUÇÃO

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

O desenvolvimento do câncer resulta da interação entre fatores endógenos e ambientais, destacando-se a dieta que, quando inadequada, pode representar, cerca de, 35% de suas causas (FORTES & NOVAES, 2006, FORTES et al, 2007).

Além da dieta, diversos outros fatores relacionados ao processo de carcinogênese merecem destaque como hereditariedade, tabagismo, obesidade, inatividade física, idade e contato com carcinógenos (NOVAES & FORTES, 2005, FORTES et al, 2007).

Estimativas atuais indicam que 20% a 50% dos pacientes com neoplasias malignas apresentam desnutrição no momento do diagnóstico e que, no momento do óbito, todos estejam desnutridos (FORTES; TAVEIRA; NOVAES, 2006).

A caquexia, desnutrição no câncer, possui manifestações clínicas variadas como anorexia, perda de peso, depleção de tecido adiposo e muscular, hipoalbuminemia, hiperlipidemia, intolerância à glicose, além de diversas alterações metabólicas mediadas por hormônios, citocinas e fatores de crescimento (NOVAES & FORTES, 2005; ARGILÉS et al, 2006; BOSAEUS, 2008).

As infecções associadas e o próprio tratamento convencional do câncer exibem graus variados de desnutrição devido às complicações e/ou efeitos colaterais como náuseas, vômitos, diarréia e anorexia que reduzem o aporte e a absorção dos nutrientes, agravando o estado nutricional desses pacientes (ARGILÉS et al, 2006).

Alternativas terapêuticas adjuvantes com o intuito de melhorar a qualidade de vida de pacientes com câncer têm sido o propósito de estudos que tentam comprovar os efeitos imunomoduladores de fungos medicinais no uso conjunto da terapia oncológica convencional (FORTES & NOVAES, 2005).

Neste contexto, esse trabalho visa investigar os efeitos da suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus*, pertencentes à família *Agaricaceae*, mediante a condução de ensaios clínicos em pacientes com câncer.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Câncer e suas Principais Repercussões

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), o câncer atinge a cada ano 9 milhões de pessoas e mata cerca de 5 milhões, sendo considerado, na maioria dos países, a segunda causa de óbitos por doença, subseqüentemente às doenças cardiovasculares (DIAS, 2002).

De acordo com as previsões do Instituto Nacional de Câncer (2007), as estimativas para os anos de 2008 e 2009, no Brasil, indicam que ocorrerão 466.730 casos novos de câncer, esperando-se 231.860 e 234.870 casos novos, para o sexo masculino e o sexo feminino, respectivamente.

Estimativas atuais apontam que, na população brasileira, o câncer de pele não melanoma (115 mil casos novos) será o mais incidente, seguido pelos tumores de próstata (49 mil), de mama feminina (49 mil), de pulmão (27 mil), de cólon e reto (27 mil), de estômago (22 mil) e de colo uterino (19 mil) (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2007).

Pacientes com neoplasias malignas possuem incidência mais elevada de desnutrição, quando comparados com outras populações hospitalizadas (TORRES & FERREIRA, 2003) possuindo maiores chances de complicações na sua evolução clínica (CORREIA & CABRAL, 2003).

As neoplasias malignas, particularmente aquelas que são caracterizadas por crescimento lento, levam maior tempo do início da doença até serem diagnosticadas, promovendo aos pacientes um catabolismo acentuado, o que pode culminar, conseqüentemente, com a caquexia (NOVAES & FORTES, 2005).

A caquexia, desnutrição no câncer, possui diversas manifestações clínicas, tais como: anorexia, perda involuntária de peso, atrofia da musculatura esquelética, edema, depleção progressiva de tecido adiposo e muscular, atrofia de órgãos viscerais, anemia, hipoalbuminemia, hiperlipidemia, intolerância à glicose, além de alterações metabólicas mediadas por hormônios, citocinas e fatores de crescimento que, quando aliada ao tratamento convencional do câncer (cirurgia, radioterapia ou quimioterapia), agrava ainda mais o estado nutricional dos pacientes, devido

principalmente aos efeitos colaterais como náuseas, vômitos, diarréia e anorexia (ARGILÉS et al, 2006; FORTES; TAVEIRA; NOVAES, 2006; BOSAEUS, 2008).

Alterações metabólicas comumente presentes nos pacientes com câncer também contribuem para o desenvolvimento da caquexia, tais como: intolerância à glicose, diminuição na secreção de insulina, resistência periférica à insulina, aumento na síntese e no *turnover* de glicose, atividade elevada do ciclo de Cori, incremento do *turnover* protéico, aumento da síntese hepática de proteínas e do catabolismo protéico muscular, depleção dos depósitos lipídicos, aumento da lipólise e do *turnover* de glicerol e ácidos graxos livres, diminuição da lipogênese e hiperlipidemia (FORTES & NOVAES, 2006; SILVA, 2006).

Os mecanismos gerais relacionados ao processo de desenvolvimento das neoplasias malignas envolvem a participação de diversas citocinas e hormônios reguladores e contra-reguladores, destacando-se a atuação de 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, fator de mobilização protéica, dentre outros (ARGILÉS et al, 2006; SILVA, 2006).

2.2 Fungos com Propriedades Medicinais

Os fungos medicinais têm sido utilizados durante milênios devido às suas imprescindíveis propriedades nutricionais, medicinais, farmacológicas e organolépticas (NOVAES; FORTES; GARCEZ, 2004; FORTES & NOVAES, 2005, TAVEIRA et al, 2007, FIRENZUOLI; GORI; LOMBARDO, 2008).

Existem, no mínimo, 10.000 espécies de fungos, sendo: 700, comestíveis, 50 a 200, com propriedades medicinais e, 50, espécies venenosas (BORCHERS et al, 1999). No Brasil, os fungos de interesse comercial são encontrados nas seguintes espécies: *Agaricus bisporus* (Champignon de Paris), *Lentinus edodes* (Shiitake), *Pleurotus ostreatus* (Cogumelo Ostra), *Agaricus blazei* (Cogumelo da Vida) e *Agaricus sylvaticus* (Cogumelo do Sol) (NOVAES & FORTES, 2005).

Atualmente, os fungos medicinais têm sido utilizados como suplementos dietéticos em pacientes com diversos tipos de câncer (NOVAES; FORTES;

GARCEZ, 2004; FORTES & NOVAES, 2006) apesar de o mecanismo de ação dos mesmos não estar completamente elucidado na literatura (NOVAES & NOVAES, 2005; FORTES; TAVEIRA; NOVAES, 2007; NOVAES; NOVAES; TAVEIRA, 2007).

Investigadores sugerem que as principais substâncias bioativas que respondem pelos atributos imunomoduladores dos fungos medicinais são β -glucanas, β -proteoglicanas lectinas, triterpenos, ergosterol, glutamina e arginina (FORTES & NOVAES, 2006; TAVEIRA & NOVAES, 2006) cujos efeitos mais notórios incluem: antitumoral, anticarcinogênico, antitrombocítico, hipoglicêmico, hipocolesterolêmico e hipotensor (NOVAES & FORTES, 2005; TAVEIRA & NOVAES, 2007, FIRENZUOLI; GORI; LOMBARDO, 2008).

Além disso, os fungos possuem alto valor nutritivo, uma vez que apresentam a seguinte composição: água (90%), proteínas (10%-40%), lipídeos (2%-8%), carboidratos (3%-28%), fibras (3%-32%), minerais (8%-10%) e vitaminas (quantidades-traço) (NOVAES; FORTES; GARCEZ, 2004, FORTES & NOVAES, 2005, TAVEIRA et al, 2007).

Em termos qualitativos, os fungos medicinais contêm todos os aminoácidos indispensáveis (BORCHERS et al, 1999), além de ácidos graxos poliinsaturados (ácidos linoléico e araquidônico) e, baixa proporção de ácidos graxos saturados. Os principais minerais presentes nesses fungos são potássio, cálcio, fósforo, magnésio, ferro, zinco e sódio. As vitaminas que se destacam incluem niacina, tiamina, riboflavina, biotina e vitaminas A, C e D (FORTES & NOVAES, 2005).

Evidências científicas têm demonstrado que os fungos medicinais também são capazes de normalizar a função intestinal, melhorar a qualidade de vida, além de estimular os sistemas imunológico e hematopoético de pacientes com neoplasias malignas (TAVEIRA & NOVAES, 2007; FORTES et al, 2006; NOVAES et al, 2007).

Ensaio clínicos randomizados e controlados comprovam a eficácia dos fungos medicinais na terapia adjuvante de pacientes com câncer. Um ensaio clínico conduzido em pacientes com leucemia não-linfocítica aguda, em tratamento quimioterápico, mostrou que, no grupo suplementado com *Agaricus blazei*, 80% dos pacientes alcançaram remissão tumoral completa, 20% permaneceram sem remissão e a taxa entre eritrócitos, granulócitos e grandes células nucleares retornaram aos níveis normais num período de 7 a 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 (SHIMIZU et al, 2002).

Outro estudo com intuito de investigar os efeitos da suplementação dietética com fungo *Agaricus blazei* no estado imunológico e na qualidade de vida de pacientes com câncer cervical, ovariano e endometrial, submetidos a tratamento quimioterápico, demonstrou que a atividade das células *natural killer* aumentou significativamente no grupo tratado em comparação ao grupo placebo. Observou-se também, no grupo *Agaricus blazei*, melhora importante de apetite, alopecia, estabilidade emocional e fadiga geral, sugerindo que esse fungo apresenta efeitos benéficos nos pacientes com câncer ginecológico em tratamento quimioterápico (AHN et al , 2004).

Um estudo conduzido em mulheres com câncer de mama, estágio avançado, em tratamento quimioterápico, comprovou que a suplementação dietética com fungo *Grifola frondosa* foi capaz de reduzir de forma significativa o tamanho tumoral, melhorar os testes séricos, reduzir os episódios de vômitos, além de aumentar o apetite em 86,7% dos casos (DOLBY, 1997).

Em um ensaio clínico controlado e randomizado conduzido em pacientes com câncer de estômago, separados em grupos placebo (quimioterapia) e experimental (quimioterapia mais polissacarídeo do fungo *Coriolus versicolor*), por um período de um mês alternado com um período de repouso semanal, Nakazato et al (1994) observaram que o grupo suplementado com *Coriolus versicolor* apresentou aumento significativo da sobrevivência por cinco anos e na taxa de sobrevida geral, evidenciando os efeitos bioativos proporcionados por esse fungo.

Cinquenta e seis pacientes com diversos tipos de câncer, em estágio avançado, tratados com quimioterapia e radioterapia, participaram de um estudo para avaliar os efeitos de polissacarídeos extraídos de uma mistura de seis fungos medicinais (*Agaricus blazei*, *Lentinus edodes*, *Grifola frondosa*, *Ganoderma lucidum*, *Coriolus versicolor* e *Cordyceps sinensis*). Esses pacientes foram separados em grupos: experimental ($n = 30$, tratados com 6g/dia de polissacarídeos de fungos medicinais) e controle ($n = 26$, recebeu 30mg/dia de Poliactina-A), ambos iniciando o tratamento uma semana antes da quimioterapia e radioterapia. Após dois meses, o grupo controle apresentou pequenas alterações nas reações do trato digestivo e a

melhoria no número total de células sangüíneas foi menor que no grupo experimental. Os autores concluíram, neste estudo, que os polissacarídeos podem inibir a síntese protéica de células neoplásicas, aliviar as reações tóxicas causadas pelas drogas anticancerígenas, melhorar a imunidade inespecífica e a secreção de IgA, estimular a função dos macrófagos e monócitos, aumentar a imunidade celular, apresentando melhores efeitos imunomoduladores quando comparado com Poliactina-A (WANG et al, 2001).

Duzentos e setenta e cinco pacientes com câncer gástrico, estágio avançado ou recorrente, foram tratados ou com um dos dois tipos de quimioterapia (mitomicina C com 5-fluoracil ou *Tegafur*) ou com injeções de lentinana extraída de fungos medicinais. Os melhores resultados foram obtidos quando lentinana foi administrada antes do tratamento quimioterápico e nos pacientes com lesão primária que não tinham realizado a quimioterapia previamente. Os resultados foram avaliados com base no prolongamento de vida, regressão do tumor ou das lesões e, melhora da resposta imunológica (WASSER, 2002).

Acredita-se que a principal substância responsável pelas propriedades imunomoduladoras dos fungos medicinais é a β -glucana. Esta, por sua vez, pode atuar por meio de 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 (OKA et al, 1996, POUTSIKA et al, 2003, FORTES & NOVAES, 2006, FORTES; TAVEIRA; NOVAES; 2006, CHEN & SEVIOUR, 2007, MORADALI et al, 2007).

Os efeitos adversos dos fungos medicinais não são descritos detalhadamente na literatura, mas estudos *in vivo* comprovam inexistência de toxicidade subcrônica e aguda quando utilizados em diferentes concentrações (KUROIWA et al, 2005; NOVAES et al, 2005).

Ensaio clínico controlado e randomizado adicionais são necessários para elucidar detalhadamente os mecanismos de ação, os efeitos farmacológicos, as reações adversas e a toxicidade dos fungos medicinais e/ou dos princípios bioativos presentes nos mesmos em diversas situações clínicas e, principalmente, em distintos tipos de câncer.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

⇒ Avaliar os efeitos da suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus*, família *Agaricaceae*, cultivados no Brasil, em pacientes com câncer colorretal, em fase pós-operatória.

3.2 Objetivos Específicos

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

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

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

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

⇒ Avaliar os efeitos de fungos *Agaricus sylvaticus* sobre a qualidade de vida de pacientes no pós-operatório de câncer colorretal.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Metodologia do Estudo

O estudo foi conduzido mediante 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 51/2004. O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido dos pacientes, cuja participação foi voluntária.

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

4.3 Extrato do *Agaricus sylvaticus*

O fungo *Agaricus sylvaticus*, família *Agaricaceae*, cujo nome popular é Cogumelo do Sol, 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 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 30mg/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 calórico, porém sem o extrato do *Agaricus sylvaticus*.

4.4 Evolução Clínica

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

Os pacientes permaneceram com dieta habitual, embora durante o tratamento tenham recebido orientações gerais sobre como manter uma alimentação saudável. Após seis meses de acompanhamento, 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 fungo segundo as orientações e confirmação do agendamento, garantindo maior adesão ao tratamento e controle sobre a continuidade do estudo.

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

4.5 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. 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 triste, 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, diarréia, diarréia 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.

4.6 Avaliação Laboratorial

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

Toda a coleta sanguínea foi realizada seguindo o critério de 12h de jejum dos pacientes e os materiais coletados foram depositados em tubos específicos segundo as recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia/Medicina Laboratorial para a Coleta de Sangue Venoso.

Quanto aos exames de glicemia de jejum e do lipidograma completo, o material coletado foi depositado em tubos secos à vácuo para a obtenção do soro e as amostras coletadas foram centrifugadas e analisadas em aparelho TARGA 3000 – *Random Access Chemistry Analyser*.

A determinação da análise de glicemia de jejum seguiu método enzimático em tubos de fotolorímetro, utilizando-se kits da *Wiener* e os reagentes utilizados continham glicose-oxidase, peroxidase, 4-aminofenazona e tampões fosfato.

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): $LDL = \text{colesterol total} - HDL - (\text{triglicerídeos}/5)$.

Para análise do hemograma completo, o material coletado foi depositado em tubos heparinizados e as amostras coletadas foram centrifugadas e analisadas em aparelho COULTER T-540.

A determinação da análise do hemograma seguiu o princípio da citometria de fluxo, utilizando-se os seguintes reagentes: isoton (diluyente), litic (hemolisante de eritrócitos) e coulter cleans (detergente para lavagem do aparelho).

Todos os exames foram realizados no mesmo Laboratório de Análises Clínicas e os resultados analisados de acordo com os valores de referência padronizados pelo mesmo.

4.7 Análise Estatística

Os pacientes foram separados em grupos placebo e *Agaricus sylvaticus* para a comparação dos resultados.

Os indicadores da qualidade de vida foram analisados de forma qualitativa e descritiva, utilizando os programas Microsoft Excel 2003 e Epi Info 2004 para *Windows*, versão 3.3.2.

Os exames laboratoriais foram comparados e analisados, utilizando os testes estatísticos *T-student* e *F*, realizados pelos programas 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. RESULTADOS

5.1 Características da População Estudada

Após seis meses de acompanhamento, 56 pacientes com câncer colorretal concluíram o estudo, sendo 32 mulheres (57.1%) e 24 homens (42.9%), separados em grupos placebo e *Agaricus sylvaticus* (tabela 1).

Os pacientes do grupo placebo ($n = 28$) tinham idade média de 59.14 ± 12.95 anos. Com relação ao gênero, 57.1% ($n = 16$) eram do sexo feminino, e 42.9% ($n = 12$) do sexo masculino (tabela 1). 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 (tabela 1).

Quanto ao estágio, 50.00% ($n = 14$) dos indivíduos de cada grupo pertenciam ao estágio III. No estágio II, 35.71% ($n = 10$) dos pacientes pertenciam ao grupo placebo e 21.43% ($n = 06$) ao grupo que recebeu *Agaricus sylvaticus*. No estágio I, 14.29% ($n = 04$) eram do grupo placebo e, 28.57% ($n = 08$) do grupo suplementado (tabela 1).

Observou-se, em ambos os grupos, que 7.14% ($n = 02$) dos pacientes eram tabagistas. No grupo placebo, 17.86% ($n = 05$) eram ex-tabagistas e 75.00% ($n = 21$) nunca fumaram. No grupo suplementado, 28.57% ($n = 08$) eram ex-tabagistas e 64.29% ($n = 18$) referiram nunca terem fumado (tabela 1).

Em relação ao etilismo, 17.86% ($n = 05$) dos pacientes suplementados com *Agaricus sylvaticus* referiram ingestão de bebidas alcoólicas, enquanto no grupo placebo esse número alcançou 10.71% ($n = 03$) (tabela 1).

Com relação à prática de atividade física, 7.14% ($n = 02$) dos pacientes de cada grupo a praticavam (tabela 1). Após seis meses, 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 2).

5.2 Alterações dos Indicadores da Qualidade de Vida

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 2). O contrário foi observado no grupo suplementado, onde a taxa de disposição aumentou de 67.86% ($n = 19$) para 85.71% ($n = 24$) após três meses, mantendo esses valores ao final do tratamento (tabela 2).

14.29% ($n = 04$) dos pacientes do grupo placebo referiram dormir mal no início do tratamento e 10.71% ($n = 03$) referiram o mesmo após seis meses (tabela 2). No grupo suplementado, 7.14% ($n = 02$) apresentaram essa queixa no início do tratamento, enquanto 3.57% ($n = 01$) a apresentaram ao final (tabela 2).

Insônia foi referida por 7.14% ($n = 02$) do pacientes do grupo placebo e por 10.71% ($n = 03$) do grupo suplementado no início do acompanhamento (tabela 2). 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 esse sintoma, respectivamente (tabela 2).

Tabela 1. 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%

Quanto 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 tristes. No grupo *Agaricus sylvaticus*, 60.71% ($n = 17$) iniciaram o estudo sentindo-se felizes/satisfeitos e, 39.29% ($n = 11$) nem felizes/nem tristes. Em ambos os grupos nenhum paciente relatou sentimento inicial de infelicidade/insatisfação (tabela 2).

Tabela 2. 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	0.00%	----	----	06	21.43%	00	0.00%	----	----	00	0.00%
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%

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 tristes) 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 2).

Em relação aos 35.71% ($n = 10$) dos pacientes do grupo placebo que iniciaram o estudo sentindo-se nem felizes/nem tristes, 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% ($n = 02$) não alteraram o humor (tabela 2).

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).

5.3 Alterações Gastrointestinais

Um aumento do apetite foi relatado por 17.86% ($n = 05$) dos pacientes do grupo placebo e por 10.71% ($n = 03$) dos pacientes do grupo suplementado no início do tratamento. Com três meses de acompanhamento, tal aumento foi referido por um número maior de indivíduos: 32.14% ($n = 09$) do grupo placebo e, 28.57% ($n = 08$) do grupo *Agaricus sylvaticus* (tabela 2). Após seis meses, apenas 7.14% ($n = 02$) dos pacientes que pertenciam ao grupo placebo referiram permanência do aumento de apetite, enquanto tal evento foi relatado por um maior número (32.14%, $n = 09$) de pacientes do grupo suplementado (tabela 2).

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 2).

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 2).

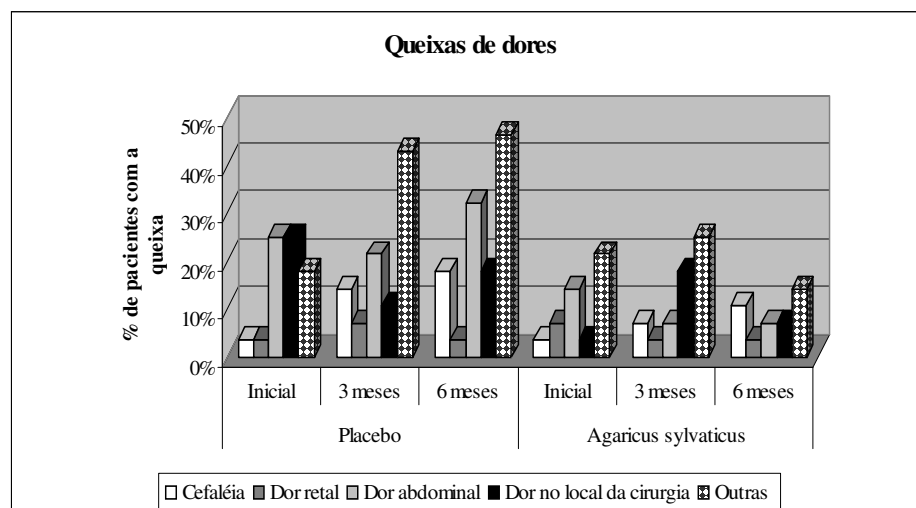


Figura 1. Dores relatadas pelos pacientes nos grupos estudados ($n = 56$).

No começo do tratamento, 7.14% ($n = 02$) dos indivíduos do grupo placebo apresentaram diarreia alternada com constipação, ocorrendo um aumento desse evento para 10.71% ($n = 03$) após seis meses. No grupo *Agaricus sylvaticus*, havia 3.57% ($n = 01$) dos pacientes com os mesmos sintomas, fato que deixou de existir nesse grupo após seis meses de suplementação (tabela 2).

Em relação à queixa de flatulência, os seguintes resultados foram observados após seis meses de acompanhamento: 50.00% ($n = 14$) dos indivíduos do grupo placebo negaram alterações na flatulência, assim como 60.71% ($n = 17$) do grupo suplementado. Os outros 50.00% ($n = 14$) pertencentes ao grupo placebo referiram aumento da flatulência após seis meses de 39.29% ($n = 11$) para 46.43% ($n = 13$), enquanto no grupo *Agaricus sylvaticus* houve redução da mesma de 39.29% ($n = 11$) para 21.43% ($n = 06$) (tabela 2).

Entre os pacientes do grupo placebo, 85.71% ($n = 24$) negaram alterações quanto à retenção de flatos durante todo o período de acompanhamento. Do restante, metade referiu aumento e a outra metade redução dessa retenção após seis meses. No grupo *Agaricus sylvaticus*, foi observada redução dessa queixa de 10.71% ($n = 03$) no início do tratamento para 3.57% ($n = 01$) ao final (tabela 2).

Distensão abdominal foi relatada 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).

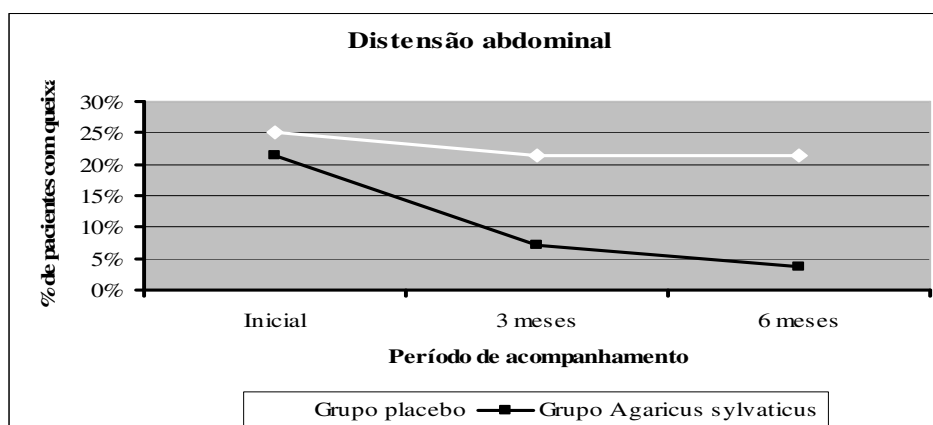


Figura 2. Evolução da distensão abdominal nos grupos estudados ($n = 56$).

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.

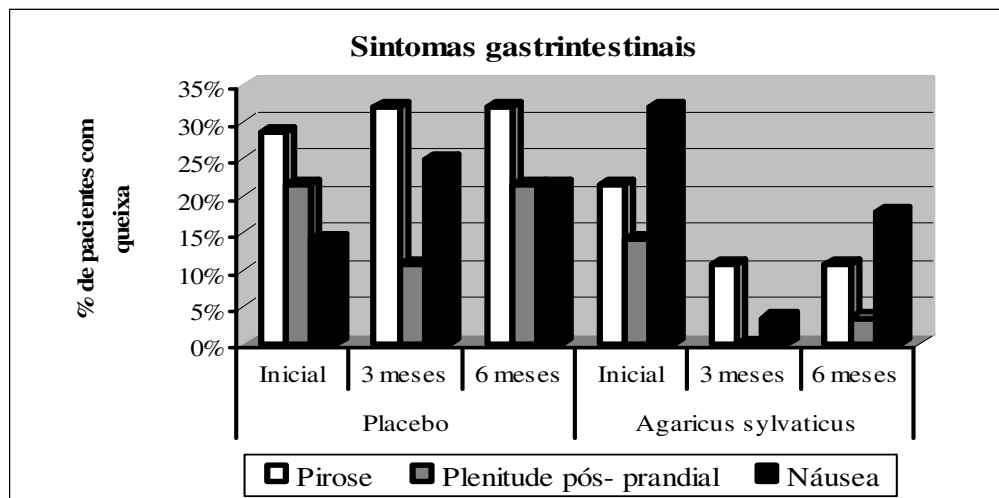


Figura 3. Evolução dos sintomas gastrintestinais nos grupos estudados ($n = 56$).

5.4 Alterações na Glicemia de Jejum

Em relação aos exames de glicemia de jejum, os resultados observados foram os seguintes: o grupo placebo tinha uma glicemia inicial 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 (70-110mg/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 4).

O grupo suplementado com *Agaricus sylvaticus* tinha a glicemia inicial 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 4).

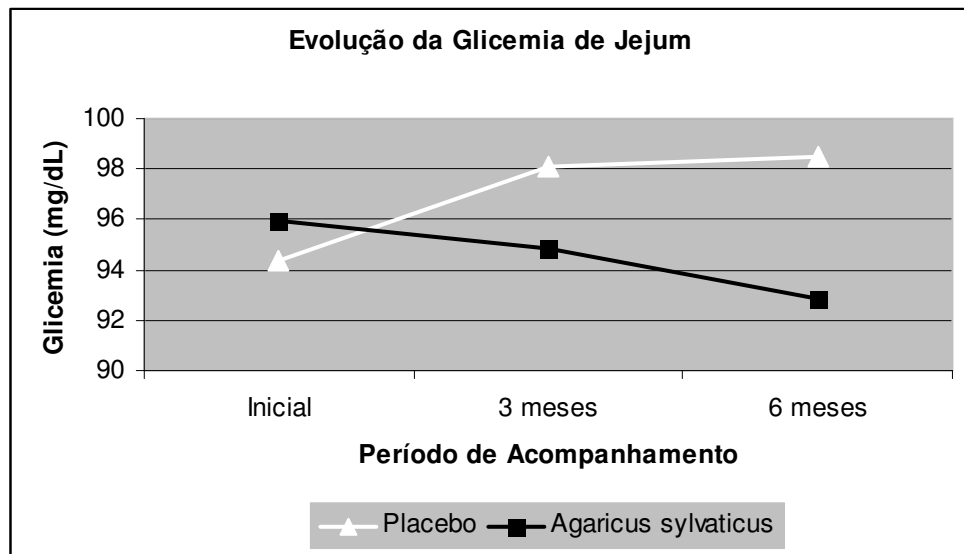


Figura 4. Evolução da glicemia de jejum nos grupos estudados ($n = 56$).

5.5 Alterações nos Lipídeos Plasmáticos

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 5). 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 plasmáticos de colesterol total com $p = 0.05$ e $p = 0.01$, respectivamente (figura 5).

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 com os resultados iniciais (figura 6). 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 7).

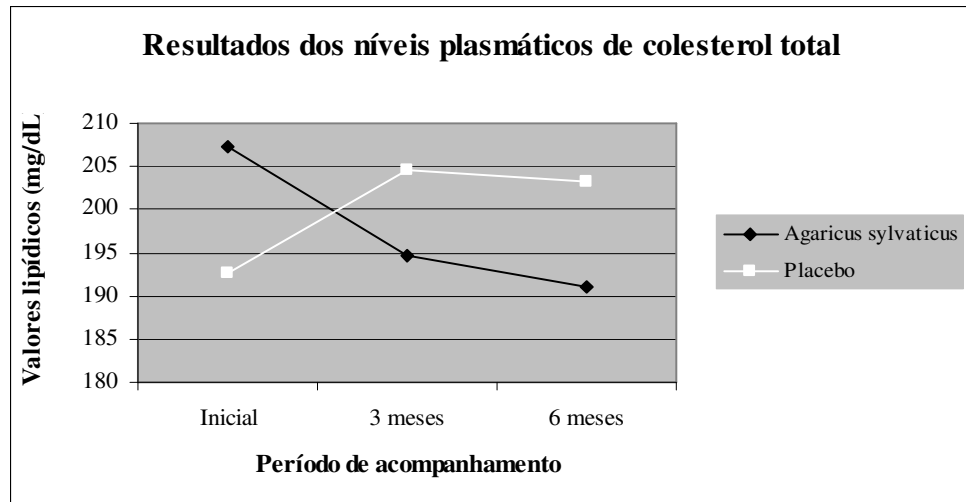


Figura 5. Evolução dos níveis de CT nos grupos estudados, n=56.

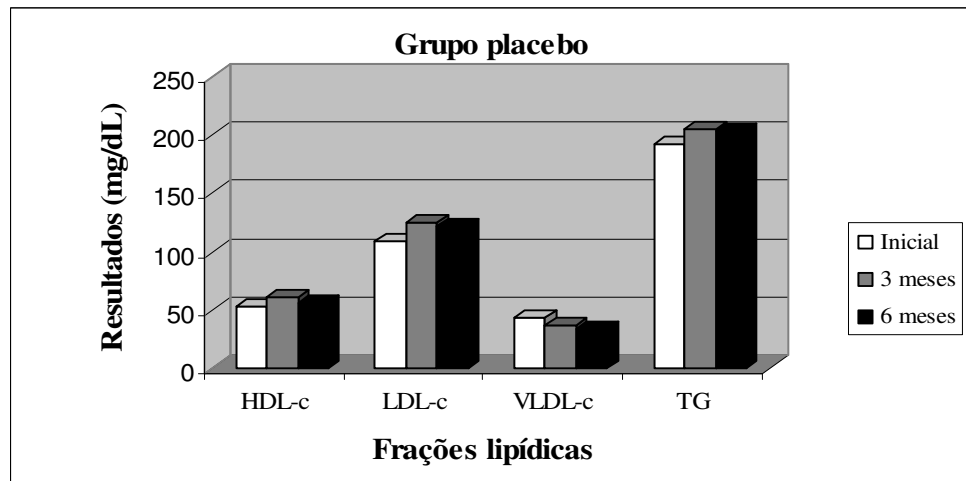


Figura 6. Evolução dos níveis de HDL-c, LDL-c, VLDL-c e TG do grupo placebo.

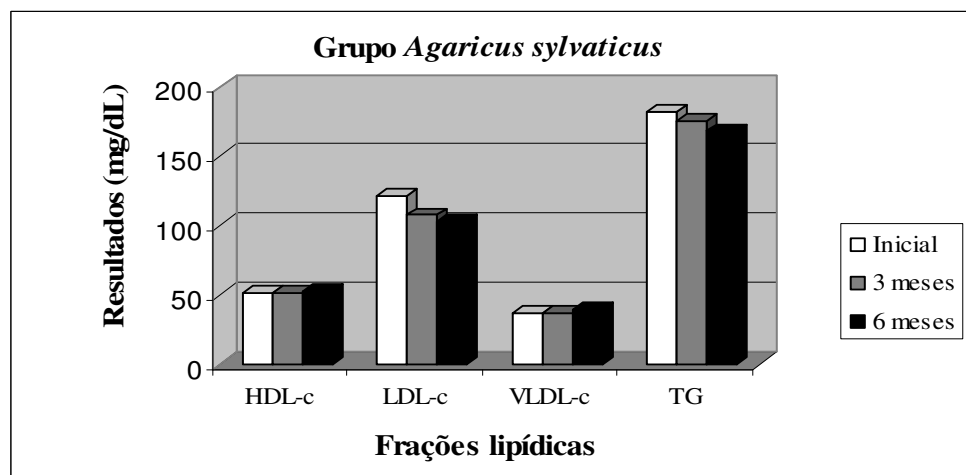


Figura 7. Evolução dos níveis de HDL-c, LDL-c, VLDL-c e TG do grupo suplementado.

Os valores iniciais do 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 6). O grupo que recebeu *Agaricus sylvaticus* apresentou inicialmente valores de LDL-c de 120.79 ± 44.02 mg/dL, observou-se 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 7).

O grupo placebo tinha um nível 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 6). 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 6).

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 6). Esses achados não foram encontrados no grupo *Agaricus sylvaticus* que apresentou redução das taxas 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 7).

5.6 Alterações no Hemograma e Ferro Sérico

Em relação aos exames de hemograma, os resultados observados foram: o grupo placebo apresentou uma redução não-significativa nos níveis séricos de hemoglobina com três meses ($p = 0.06$) e no sexto mês de acompanhamento ($p = 0.33$), tabela 3. No grupo suplementado com *Agaricus sylvaticus*, observou-se aumento significativo nos níveis de hemoglobina com três meses e após seis meses de suplementação ($p = 0.0001$), tabela 4.

Tabela 3. Resultados da série vermelha do hemograma e do ferro sérico do grupo placebo.

Série vermelha	Inicial	Três meses	<i>P</i> -valor*	Seis meses	<i>P</i> -valor**	Valor referencial
Hemoglobina (g/dL)	13.84±1.34	13.44±1.65	0.06	13.74±1.53	0.33	12-17.5 g/dl
Hematócrito (%)	42.09±3.59	41.25±4.58	0.13	42.37±4.14	0.33	35-45%
Hemácias (10 ⁶ /m μ L)	4.77±0.43	4.65±0.45	0.13	4.76±0.39	0.45	4.50–6.20 10 ⁶ /m μ L
VCM (Ft)	88.80±4.19	88.47±5.57	0.33	89.18±6.03	0.32	87 ± 7 fL
HCM (pg)	29.26±1.89	28.81±2.34	0.06	29.01±2.59	0.23	29 ± 2 pg
CHCM (g/dL)	32.85±1.08	32.57±1.15	0.11	32.48±1.13	0.06	35 ± 2 g/dL
Plaquetas (10 ³ /mm ³)	225.54±64.38	230.07±76.59	0.34	226.71±64.65	0.47	150 – 450 10 ³ /mm ³
Ferro (μ g/dL)	88.51±41.25	80.98±33.24	0.17	72.97±23.87	0.04	50-150 μ g/dL

Testes aplicados *T-student* e *F*. Os valores representam a média \pm desvio padrão.

* Comparação entre os valores iniciais e após três meses.

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

Tabela 4. Resultados da série vermelha do hemograma e do ferro sérico do grupo *Agaricus sylvaticus*.

Série vermelha	Inicial	Três meses	<i>P</i> -valor*	Seis meses	<i>P</i> -valor**	Valor referencial
Hemoglobina (g/dL)	13.03±2.54	14.10±1.32	0.0001	14.36±1.40	0.0001	12-17.5 g/dl
Hematócrito (%)	40.00±6.91	42.53±4.39	0.02	44.14±3.73	0.0001	35-45%
Hemácias (10 ⁶ /m μ L)	4.63±0.53	4.75±0.48	0.24	5.00±0.52	0.01	4.50–6.20 10 ⁶ /m μ L
VCM (Ft)	86.26±8.51	89.48±4.86	0.0001	88.44±5.03	0.01	87 ± 7 fL
HCM (pg)	27.79±4.36	29.58±1.90	0.0001	28.91±2.32	0.0001	29 ± 2 pg
CHCM (g/dL)	32.01±2.53	33.00±1.38	0.0001	32.53±1.15	0.0001	35 ± 2 g/dL
Plaquetas (10 ³ /mm ³)	244.36±89.48	221.25±51.53	0.01	228.25±58.38	0.03	150 – 450 10 ³ /mm ³
Ferro (μ g/dL)	74.03±23.41	90.09±33.20	0.08	86.61±31.70	0.12	50-150 μ g/dL

Testes aplicados *T-student* e *F*. Os valores representam a média \pm desvio padrão.

* Comparação entre os valores iniciais e após três meses.

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

Quando os grupos foram separados por gênero, considerando-se os valores referenciais de 16 \pm 2g/dL para o sexo masculino e 14 \pm 2g/dL para o sexo feminino, observou-se que o grupo placebo masculino apresentou redução não-significativa nos níveis de hemoglobina com três meses (de 14.18 \pm 1.31g/dL para 13.87 \pm 1.41g/dL, p = 0.49), e aumento não-significativo com seis meses (de 14.18 \pm 1.31g/dL para 14.40 \pm 1.06g/dL, p = 0.37), enquanto o grupo feminino apresentou uma redução não-significativa com três meses (de 13.58 \pm 1.35g/dL para 13.11 \pm 1.78g/dL, p = 0.17) e após seis meses (de 13.58 \pm 1.35g/dL para 13.24 \pm 1.66g/dL, p = 0.32) de acompanhamento.

Em relação ao grupo masculino tratado com *Agaricus sylvaticus*, observou-se aumento significativo nos níveis de hemoglobina no terceiro mês, $p = 0.0001$ (de $13.51 \pm 2.98\text{g/dL}$ para $15.17 \pm 0.85\text{g/dL}$), e no sexto mês, $p = 0.0001$ (de $13.51 \pm 2.98\text{g/dL}$ para $15.28 \pm 0.94\text{g/dL}$) de suplementação. O grupo feminino também apresentou aumento significativo nos níveis de hemoglobina com três meses, $p = 0.01$ (de $12.68 \pm 2.19\text{g/dL}$ para $13.30 \pm 1.02\text{g/dL}$), e seis meses, $p = 0.05$ (de $12.68 \pm 2.19\text{g/dL}$ para $13.66 \pm 1.29\text{g/dL}$).

O valor de hematócrito do grupo placebo teve uma diminuição não-significativa ($p = 0.13$) com três meses e, aumento não-significativo ($p = 0.33$) após seis meses, quando comparado com os resultados iniciais, tabela 3. O hematócrito do grupo suplementado com *Agaricus sylvaticus* aumentou significativamente no terceiro ($p = 0.02$) e no sexto mês ($p = 0.0001$) de suplementação, tabela 4.

Quando os pacientes do grupo placebo foram separados por gênero, considerando-se os valores referenciais de $47 \pm 5\%$ para o sexo masculino e $42 \pm 5\%$ para o sexo feminino, observou-se que o grupo masculino apresentou redução nos níveis de hematócrito com três meses (de $43.09 \pm 3.27\%$ para $42.31 \pm 4.17\%$, $p = 0.53$), e aumento com seis meses de acompanhamento (de $43.09 \pm 3.27\%$ para $43.99 \pm 3.48\%$, $p = 0.37$), porém essas alterações não foram significantes. No grupo feminino, observou-se redução estatisticamente não-significativa com três meses (de $41.34 \pm 3.74\%$ para $40.46 \pm 4.84\%$, $p = 0.36$), e seis meses (de $41.34 \pm 3.74\%$ para $41.16 \pm 4.27\%$, $p = 0.86$).

O grupo masculino suplementado com *Agaricus sylvaticus* tinha hematócrito inicial de $41.64 \pm 7.58\%$; com três meses, aumento significativo $45.99 \pm 2.02\%$ ($p = 0.0001$), e após seis meses, houve novamente um aumento significativo $46.47 \pm 2.24\%$ ($p = 0.0001$). Os pacientes do gênero feminino apresentaram aumento significativo nos níveis de hematócrito após seis meses (de $38.78 \pm 6.32\%$ para $42.4 \pm 3.71\%$, $p = 0.05$), e aumento não-significativo com três meses de suplementação (de $38.78 \pm 6.32\%$ para $39.95 \pm 3.88\%$, $p = 0.07$).

No grupo placebo, os valores das hemácias tiveram discreta diminuição após três meses ($p = 0.13$) e seis meses ($p = 0.45$) quando comparado com os resultados iniciais, tabela 3. O grupo que recebeu *Agaricus sylvaticus* apresentou aumento estatisticamente não-significativo ($p = 0.24$) com três meses e aumento significativo ($p = 0.01$) com seis meses de suplementação, tabela 4.

Ao realizar a análise dos grupos separadamente de acordo com o gênero, considerando-se os valores referenciais de $5.4 \pm 0.7 \cdot 10^6/\mu\text{L}$ para o sexo masculino e $4.8 \pm 0.6 \cdot 10^6/\mu\text{L}$ para o sexo feminino, pôde-se constatar que no grupo placebo masculino houve diminuição nos níveis de hemácias com três meses (de $4.90 \pm 0.48 \cdot 10^6/\mu\text{L}$ para $4.70 \pm 0.51 \cdot 10^6/\mu\text{L}$, $p = 0.35$) e ao final do acompanhamento (de $4.90 \pm 0.48 \cdot 10^6/\mu\text{L}$ para $4.81 \pm 0.41 \cdot 10^6/\mu\text{L}$, $p = 0.59$), enquanto o grupo feminino apresentou redução com três meses (de $4.67 \pm 0.39 \cdot 10^6/\mu\text{L}$ para $4.62 \pm 0.41 \cdot 10^6/\mu\text{L}$, $p = 0.53$) e aumento com seis meses (de $4.67 \pm 0.39 \cdot 10^6/\mu\text{L}$ para $4.72 \pm 0.37 \cdot 10^6/\mu\text{L}$, $p = 0.61$), resultados não-significantes.

O grupo masculino suplementado com *Agaricus sylvaticus* apresentou hemácias iniciais de $4.74 \pm 0.60 \cdot 10^6/\mu\text{L}$; após três meses ($5.11 \pm 0.20 \cdot 10^6/\mu\text{L}$) e seis meses ($5.15 \pm 0.28 \cdot 10^6/\mu\text{L}$), houve aumento significativo com $p = 0.0001$ e $p = 0.02$, respectivamente. No gênero feminino, houve diminuição não-significativa nos níveis de hemácias após três meses (de $4.55 \pm 0.49 \cdot 10^6/\mu\text{L}$ para $4.49 \pm 0.46 \cdot 10^6/\mu\text{L}$, $p = 0.52$) e, aumento significativo após seis meses de suplementação (de $4.55 \pm 0.49 \cdot 10^6/\mu\text{L}$ para $4.90 \pm 0.63 \cdot 10^6/\mu\text{L}$; $p = 0.01$).

Em relação aos valores hematimétricos, os níveis de Volume Corpuscular Médio (VCM), Hemoglobina Corpuscular Média (HCM) e Concentração Hemoglobínica Corpuscular Média (CHCM), apresentaram aumento estatisticamente significativo ($p \leq 0.01$) no grupo que recebeu *Agaricus sylvaticus* durante todo o período de suplementação, permanecendo dentro da faixa de normalidade, tabela 4. No grupo placebo não foram encontradas alterações estatisticamente significantes, tabela 3.

Observou-se, no grupo placebo, redução significativa ($p = 0.04$) nos níveis séricos de ferro após seis meses, e redução não-significativa com três meses ($p = 0.17$), tabela 3. Esses achados não foram encontrados no grupo suplementado com *Agaricus sylvaticus* que apresentou aumento nos níveis séricos de ferro com três meses ($p = 0.08$) e seis meses ($p = 0.12$) de suplementação, apesar de não-significativo, tabela 4.

Considerando-se os valores referenciais de ferro sérico de 75-150 $\mu\text{g/dL}$ para o sexo masculino e 60-140 $\mu\text{g/dL}$ para o sexo feminino, observaram-se as seguintes alterações ao separar os grupos por gênero: o grupo placebo masculino tinha um nível inicial de $105.80 \pm 48.01\mu\text{g/dL}$, com três meses, redução não-

significativa ($p = 0.31$) para $93.39 \pm 37.44\mu\text{g/dL}$, e após seis meses, redução significativa ($p = 0.05$) para $72.17 \pm 23.41\mu\text{g/dL}$ quando comparado com os valores iniciais. O grupo placebo feminino apresentou redução não-significativa com três meses (de $77.71 \pm 32.74\mu\text{g/dL}$ para 73.23 ± 28.88 , $p = 0.55$) e seis meses (de $77.71 \pm 32.74\mu\text{g/dL}$ para 73.46 ± 24.91 , $p = 0.66$) de acompanhamento.

O grupo masculino suplementado com *Agaricus sylvaticus* apresentou aumento significativo nos níveis séricos de ferro com três meses (de $69.52 \pm 27.98\mu\text{g/dL}$ para $108.48 \pm 39.56\mu\text{g/dL}$, $p = 0.03$) e seis meses (de $69.52 \pm 27.98\mu\text{g/dL}$ para $101.29 \pm 31.37\mu\text{g/dL}$, $p = 0.03$), enquanto o grupo feminino apresentou diminuição não-significativa com três meses (de $77.57 \pm 19.46\mu\text{g/dL}$ para $75.67 \pm 17.91\mu\text{g/dL}$, $p = 0.77$) e seis meses (de $77.57 \pm 19.46\mu\text{g/dL}$ para $75.07 \pm 27.79\mu\text{g/dL}$, $p = 0.77$) de suplementação.

As plaquetas tiveram discreto aumento no grupo placebo com três meses e após seis meses de acompanhamento, tabela 3. O grupo suplementado com *Agaricus sylvaticus* apresentou redução significativa ($p < 0.05$) durante todo o período de tratamento, mantendo-se dentro da faixa de normalidade, tabela 4.

Houve aumento não-significativo ($p > 0.05$) nos níveis de linfócitos, contagem total de linfócitos (CTL), monócitos e eosinófilos e, diminuição não-significativa ($p > 0.05$) de leucócitos, neutrófilos e basófilos no grupo placebo após seis meses. Os leucócitos apresentaram aumento com três meses de acompanhamento, porém esta alteração não foi estatisticamente significativa ($p > 0.05$), tabela 5.

O grupo *Agaricus sylvaticus* apresentou aumento significativo ($p \leq 0.01$) nos níveis de neutrófilos e aumento não-significativo ($p > 0.05$) nos níveis de monócitos e eosinófilos após três e seis meses. Os valores de leucócitos, linfócitos e CTL apresentaram redução discreta em seis meses. Porém, observou-se aumento não-significativo ($p > 0.05$) na CTL e nos basófilos com três meses, tabela 5.

Tabela 5. Resultados da série branca dos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus*.

Série branca	Grupo Placebo					Grupo <i>Agaricus sylvaticus</i>					Valor referencial
	Inicial	3 meses	<i>P</i> -valor*	6 meses	<i>P</i> -valor**	Inicial	3 meses	<i>P</i> -valor*	6 meses	<i>P</i> -valor**	
Leucócitos (/mm ³)	5.41±1.66	5.78±2,05	0.17	5.42±1.46	0.48	7.55±7.43	6.46±1.76	0.41	6.04±1.67	0.29	7,8 ± 3 10 ³
Linfócitos (%)	28.8±9.78	28,07±8,38	0.31	31.24±11.39	0.08	29.72±10.81	29.28±8.61	0.79	29.06±10.04	0.71	20 - 35 %
CTL (/mm ³)	1550.18±719.51	1580,80±639,23	0.36	1656.11±670.75	0.07	1733.90±613.29	1806.62±420.16	0.49	1647.06±379.85	0.36	1200-2000 /mm ³
Neutrófilos (%)	57.91±9.34	57,33±12,05	0.36	56.61±13.57	0.26	55.99±11.89	60.62±9.66	0.01	62.99±10.27	0.0001	40 – 60 %
Monócitos (%)	8.24±2.40	7,67±2,14	0.11	9.80±13.65	0.27	7.05±3.32	7.69±2.41	0.26	7.80±2.36	0.08	4 – 8 %
Eosinófilos (%)	4.26±3.57	3,97±3,26	0.28	4.28±3.84	0.49	2.17±1.35	2.33±1.38	0.52	2.34±1.49	0.53	2 – 4 %
Basófilos (%)	0.21 ± 0.19	0,24 ± 0,30	0.26	0.17 ± 0.20	0.17	0.18±0.18	0.25±0.24	0.22	0.18±0.15	0.21	0 – 1 %

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

* Comparação entre os valores iniciais e após três meses.

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

6. 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 (2007) que apontam predominância de câncer colorretal no sexo feminino comparado com o sexo masculino.

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 vida (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2005).

Com 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 (2005), demonstrando retardo do diagnóstico na maioria dos pacientes o que pode comprometer significativamente o prognóstico.

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-etilistas (FORTES et al, 2007).

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 física (FORTES et al, 2007), 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 imunológico (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2003).

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 (SERVAES; VERHAGEN; BLEIJENBER, 2002; FLECHTNER & BOTTOMLEY, 2003), podendo persistir por meses ou anos após completar o tratamento com sucesso em uma minoria de pacientes. 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 (BOWER, 2005; CALIL et al, 2006).

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 vida (BAXTER & WAITZBERG, 2004).

Observou-se, neste estudo, no grupo placebo, redução da disposição com conseqüente aumento do cansaço/fadiga durante todo o período de acompanhamento. Resultados inversos foram encontrados no grupo *Agaricus sylvaticus*, evidenciando o possível efeito bioativo desse fungo. Constatou-se, também, no grupo suplementado, redução da insônia e do hábito de dormir mal após tratamento, resultados não 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 depressão (CALIL et al, 2006).

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 possível (LOURENÇO & COSTA, 2003).

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 da 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*, 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-adrenal (CALIL et al, 2006).

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 (JÚNIOR & MARTINS, 2003).

Em 64.29% dos pacientes do grupo placebo e, 42.86% dos pacientes pertencentes ao grupo *Agaricus sylvaticus*, queixaram-se de dores antes do início do tratamento. 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 quimioterapia (LINDEQUIST; NIEDERMEYER; JÜLICH, 2005).

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, essas alterações não foram observadas, onde 28% dos pacientes apresentaram tontura, 27%, dores, 18%, insônia, 9%, fraqueza e, 18%, ausência de alterações (FORTES et al, 2006).

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 conseqüente comprometimento do estado nutricional e do perfil imunológico, podendo culminar com a caquexia (SILVA, 2006). As principais citocinas envolvidas na gênese da caquexia incluem: TNF- α (fator de necrose tumoral alfa), IL-1 (interleucina 1), IL-2 (interleucina 2), IL-6 (interleucina 6), IFN- γ (interferon gama), fator inibitório de leucemia (fator D) e prostaglandina E (PGE₂) (ARGILÉS et al, 2006; SILVA, 2006).

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 (LOURENÇO & COSTA, 2003; JÚNIOR & MARTINS, 2003; SILVA, 2006).

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 hematopoéticos (SULLIVAN; SMITH; ROWAN, 2006). Acredita-se que a principal substância que responde pelos atributos funcionais dos fungos medicinais é a β -glucana. Esta, por sua vez, atua por meio do aumento das funções imunológicas, da estimulação de células *natural killer*, linfócitos T e 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 câncer (FORTES & NOVAES, 2006; FORTES; TAVEIRA; NOVAES, 2006).

No presente estudo, observou-se redução de constipação, diarreia, diarreia alternada com constipação, flatulência, retenção de flatos, distensão abdominal, pirose, plenitude pós-prandial e náuseas no grupo *Agaricus sylvaticus* após seis meses de tratamento, fatos não encontrados no grupo placebo.

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 dor (SANTOS, 2002). Quando prolongada, pode desencadear diversas manifestações como cólicas, náuseas, vômitos, comprometimento respiratório por elevação do diafragma, cefaléia, deiscência de suturas, entre outros (JÚNIOR & MARTINS, 2003).

Outros sintomas presentes nos pacientes diagnosticados com neoplasias malignas decorrentes não apenas da redução de apetite, mas dos eventos estressantes e traumáticos, incluem: ansiedade, preocupação e fadiga excessivas, dores, tonturas, náuseas, desconforto abdominal e, principalmente, diarreia (LOURENÇO & COSTA, 2003).

Flatulência, retenção de flatos e distensão abdominal podem estar presentes como consequência da constipação (SANTOS, 2002, SILVA, 2006). Além das β -glucanas, os fungos possuem teores elevados de outras fibras (FORTES & NOVAES, 2006). Está bem esclarecido, na literatura, o papel das fibras no equilíbrio da microbiota intestinal por meio da normalização das condições fecais de diarreia

e/ou constipação e, conseqüentemente, dos efeitos adversos ocasionados pelas alterações gastrintestinais (FORTES, 2005), explicando, em parte, os efeitos observados.

Em pacientes com câncer, observam-se alterações no metabolismo dos carboidratos devido, principalmente, ao elevado *turnover* de glicose, aumento da gliconeogênese e da resistência à insulina, podendo culminar com a hiperglicemia (RIVADENEIRA et al., 1998).

Averiguou-se, neste estudo, uma redução significativa da glicemia de jejum nos pacientes pertencentes ao grupo *Agaricus sylvaticus* após seis meses de suplementação. Resultados inversos foram encontrados nos pacientes alocados no grupo placebo, sugerindo que o fungo *Agaricus sylvaticus* possui substâncias capazes de reduzir os níveis glicêmicos.

A ação anti-hiperglicêmica do fungo *Agaricus bisporus* foi investigada e comprovada, demonstrando que esse fungo exerce o seu efeito na secreção e/ou ação da insulina (HWANG et al, 2005). Outros estudos demonstraram que os polissacarídeos solúveis presentes em alguns fungos medicinais são capazes de promover redução significativa da glicemia, insulinemia e glicosúria, além de aumentar a tolerância intraperitoneal à insulina e o conteúdo de glicogênio hepático em ratos (YUAN et al, 1998).

Na literatura, não foram encontrados estudos que avaliaram os efeitos do *Agaricus sylvaticus* no metabolismo dos carboidratos, porém os nossos resultados sugerem que o mesmo é capaz de reduzir a glicemia de jejum de pacientes no pós-operatório de câncer colorretal. Estudos demonstram que um decréscimo linear nos níveis de glicemia foi encontrado aumentando-se a quantidade de β -glucanas (CAVALLERO et al, 2002). O consumo de fibras solúveis, particularmente das β -glucanas, presentes nos fungos, reduz o pico de insulina e a glicose pós-prandial e suas respectivas curvas, promovendo efeitos benéficos na tolerância à glicose (BEHALL et al, 2006).

Outras alterações metabólicas induzidas pelo câncer incluem: depleção dos depósitos lipídicos, aumento da lipólise e do *turnover* de glicerol e ácidos graxos livres, redução da lipogênese e, hiperlipidemia (FORTES & NOVAES, 2006, SILVA, 2006). 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 TNF- α e IL-1 (MONTAGNINI & PERINI, 2003).

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 (ROCHA, 2004).

Observou-se, no grupo suplementado, redução significativa nos níveis plasmáticos de CT e LDL-c durante todo o período de tratamento. Resultados inversos foram encontrados 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. Sugere-se que essas ações podem ser atribuídas à componentes específicos destes fungos, como mencionado anteriormente, destacando-se novamente o papel da β -glucana como principal responsável pelos efeitos hipolipidêmicos (FORTES; TAVEIRA; NOVAES, 2006; FORTES & NOVAES, 2006).

Em relação aos níveis séricos de TG, averiguou-se, no grupo placebo, aumento significativo com três e seis meses de acompanhamento. Enquanto no grupo *Agaricus sylvaticus* houve, no mesmo período, redução de TG, apesar de não-significativa, inferindo novamente que esse fungo 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 (WASSER, 1999; BERGER; JONES; ABUMWEIS, 2004), VLDL-c (CHEUNG, 1998; FUKUSHIMA et al, 2001), TG (TOEWS, 1999, YANG; PARK; SONG, 2003), fosfolípido, índice aterogênico e da atividade da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), além do aumento do HDL-c (YANG; PARK; SONG, 2003).

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

alimentares (FUKUSHIMA et al, 2001). 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 (LINDEQUIST; NIEDERMEYER; JÜLICH, 2005).

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 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 (FUKUSHIMA et al, 2001).

Alterações hematológicas e imunológicas são comuns em pacientes oncológicos (FORTES; TAVEIRA; NOVAES, 2006). Observou-se, no presente estudo, aumento significativo nos níveis séricos de Hg, Hct, Hm, VCM, HCM e CHCM e, aumento não-significativo de ferro, no grupo suplementado após seis meses de tratamento. Novaes et al (2004) em um estudo prospectivo, randomizado, cego e placebo-controlado avaliaram os efeitos da administração de extratos de *Agaricus sylvaticus* em ratos Wistar com tumor ascítico Walker 256 e observaram melhora significativa das funções hematológicas e imunes, onde o provável mecanismo de ação consiste na inibição do crescimento tumoral e na estimulação dos sistemas hematopoético e imunitário.

Ao separar os grupos de acordo com o gênero, observou-se, neste estudo, que o grupo *Agaricus sylvaticus* apresentou aumento significativo de Hg, Hct e Hm tanto no sexo masculino quanto no sexo feminino. Essas alterações não foram observadas no grupo placebo. Em relação aos níveis de ferro sérico, constatou-se, no grupo placebo, redução significativa, em ambos os gêneros, enquanto no grupo suplementado, observou-se aumento significativo no sexo masculino e diminuição no sexo feminino, porém esta redução não foi significativa. Esses achados sugerem

novamente a presença de compostos bioativos presentes nesses fungos capazes de atuar beneficemente no sistema hematológico de pacientes com câncer colorretal.

Em pacientes com câncer, a trombocitose reativa é comumente observada, porém a sua fisiopatologia ainda não está esclarecida. Acredita-se que fatores humorais são responsáveis pelo aumento plaquetário nesses pacientes (OUDEN et al, 1997). Existem relatos de produção quantitativa e qualitativamente anormal de plaquetas oriundas de um clone de megacariócitos anormais (LEITE; SILVA; NOGUEIRA, 2001).

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

O desenvolvimento persistente de um estado hipercatabólico no câncer, ocasionado pela desnutrição protéico-energética, compromete as defesas imunológicas dos pacientes, por meio de alterações nos componentes da imunidade específica e não-específica, devido, principalmente, à deficiência funcional de linfócitos, granulócitos e macrófagos (FORTES; TAVEIRA; NOVAES, 2006).

IL-1, TNF- α e IL-6 desempenham papel imprescindível na caquexia do câncer. Estudos *in vivo* mostram que ratos com deficiência de células T, células *natural killer*, ou moléculas específicas como INF- γ , IL-12, perforina e TNF- α apresentam maior incidência no desenvolvimento de tumores (FORTES; TAVEIRA; NOVAES, 2006).

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

Estudos clínicos demonstram que a combinação de contagens reduzidas de eosinófilos e basófilos num grupo heterogêneo de pacientes com câncer é um achado comum. Estas alterações podem ocorrer devido à ação direta da presença

do tumor. Além desses fatores, a diminuição da contagem de linfócitos também está associada com um comportamento tumoral mais agressivo (OUDEN et al, 1997).

A leucopenia e principalmente a linfopenia e neutropenia são conseqüências da caquexia e das alterações metabólicas provocadas pelo tumor, o que aumenta o risco de infecções (NOVAES et al, 2004).

Observou-se, no grupo *Agaricus sylvaticus*, redução não-significativa de leucócitos e linfócitos após seis meses, mantendo-se dentro da faixa de normalidade. No grupo placebo, houve manutenção de leucócitos e aumento de linfócitos após seis meses, porém todas essas alterações não foram significativas.

Vários fatores como dosagem, taxa, tempo e freqüência de administração, além do mecanismo de ação interferem na habilidade dos compostos bioativos presentes nos fungos medicinais de melhorar ou suprimir a resposta imune do hospedeiro. Poucos estudos têm sido conduzidos em relação à farmacocinética dessas substâncias bioativas (SULLIVAN; SMITH; ROWAN, 2006).

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 normais (CHU; HO; CHOW, 2002). Todos esses fatores podem explicar, em parte, os resultados encontrados na contagem de células brancas sanguíneas dos pacientes suplementados com *Agaricus sylvaticus* neste estudo.

Pesquisas realizadas com β -glucanas extraídas de fungos comprovaram que estas agem estimulando a ação de neutrófilos, eosinófilos, monócitos, macrófagos e células *natural killer* por meio dos seus receptores específicos (FORTES; TAVEIRA; NOVAES, 2006). Porém, o exato mecanismo de ação desses polissacarídeos ainda não está esclarecido. Estes componentes podem regular vários aspectos dos componentes humorais e/ou celulares do sistema imune (SULLIVAN; SMITH; ROWAN, 2006).

Outros compostos bioativos encontrados nos fungos podem exercer efeitos antineoplásicos como ergosterol, ácido oléico e triterpenos que promovem a inibição da neovascularização induzida pelos tumores, e arginina que promove aumento da imunidade por meio da liberação do hormônio de crescimento, estimulação da produção de óxido nítrico, hidroxiprolina, citocina e poliaminas e, dessa forma, exercem crucial importância na caquexia do câncer (FORTES & NOVAES, 2006).

7. CONCLUSÃO

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

Neste estudo, a suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* foi capaz de promover efeitos benéficos no metabolismo glicídico e lipídico, nos sistemas hematopoético e digestório e, conseqüentemente, na qualidade de vida de pacientes no pós-operatório de câncer colorretal, demonstrando eficácia como terapêutica coadjuvante em pacientes oncológicos.

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

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

REFERÊNCIAS

- AHN, W.S. et al. 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**. v.14, n.4, p.589-594, 2004.
- ARGILÉS J.M. et al. Fisiopatología de la caquexia neoplásica. **Nutr. Hosp.** v.21, n.3, p.4-9, 2006.
- BAXTER, Y.C.; WAITZBERG, D.L. **Qualidade de vida do paciente oncológico**. In: WAITZBERG, D.L. Dieta, nutrição e câncer. São Paulo: Atheneu. 2004. p 573-80.
- BEHALL, A.M. et al. Consumption of both resistant starch and β -glucan improves postprandial plasma glucose and insulin in women. **Diabetes Care**. v.29, n.5, p.976-981, 2006.
- BERGER, A.; JONES, P.J.H.; ABUMWEIS, S.S. Plant sterols: factors affecting their efficacy and safety as functional. **Lipids in Health and Disease**. v.7, n.3, p.5, 2004.
- BORCHERS, A.T. et al. Mushroom, tumors, and immunity. **PSEBM**. v.221, n.4, p.281-293, 1999.
- BOSAEUS, I. Nutritional support in multimodal therapy for câncer cachexia. **Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer**. v.16, n.5, p.447-451, 2008.
- CAVALLERO A. et al. High (1 \rightarrow 3,1 \rightarrow 4)- β -glucan barley fractions in bread making and their effects on human glyceamic response. **Journal of Cereal Science**. v.36, n.7, p.59-66, 2002.
- CHEN, J.; SERVIOUR, R. Medicinal importance of fungal beta (1 \rightarrow 3), (1 \rightarrow 6)-glucans. **Mycol Res**. v.111, n.6, p.635-652, 2007.
- CHEUNG, P.C.K. Plasma and hepatic cholesterol levels and fecal neutral sterol excretion are altered in hamsters fed straw mushroom diets. **The Journal of Nutrition**. v.128, n.9, p.1512-1516, 1998.
- CHU, K.K.W.; HO, S.S.S.; CHOW, A.H.L. *Coriolus versicolor*: a medicinal mushroom with promising immunotherapeutic values. **Journal of Clinical Pharmacology**. v.42, p.976-984, 2002.
- CORREIA, M.I.T.D.; CABRAL, E.L.B. **Imunonutrição**. In.: NETO, F.T. Nutrição Clínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, p.427-430.
- DIAS, M.C.G. **Câncer**. In.: CUPPARI, L. Nutrição Clínica no Adulto. São Paulo: Manole; 2002. p.223-34.
- DIDUKH, M.Y.; WASSER, S.P.; NEVO, E. Medicinal value of species of the family *Agaricaceae* cohn (higher basidiomycetes) and future perspectives. International **Journal of Medicinal Mushrooms**. v.5, n.2, p.133-52, 2003.

DOLBY, V. An extract from maitake mushroom is an important anti-cancer. **Better Nutrition**. V.59, n.8, p.38, 1997.

FIRENZUOLI, F.; GORI, L.; LOMBARDO, G. The medicinal mushroom *Agaricus blazei* Murrill: review of literature and pharmaco-toxicological problems. **Evid. Based. Complement. Alternat. Med.** v.5, n.1, p.3-15, 2008.

FLECHTNER, H.; BOTTOMLEY, A. Fatigue and quality of life: lessons from the real world. **The oncologist**. v.8, n.1, p.5-9, 2003.

FORTES, R.C. Os frutooligossacarídeos, a inulina e suas implicações na indústria de alimentos. **Rev Nutr Bras**. v.4, n.1, p.52-61, 2005.

FORTES, R.C. et al. Hábitos dietéticos de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória. **Rev. Bras. Cancerol.** v.53, n.3, p.277-89, 2007.

FORTES, R.C. et al. Quality of life during dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* in patients with adenocarcinoma of gross intestine in postsurgical chemotherapy treatment. In.: I WORLD CONGRESS OF PUBLIC HEALTH NUTRITION/ VII NATIONAL CONGRESS OF THE SPANISH SOCIETY OF COMMUNITY NUTRITION AND PUBLIC HEALTH NUTRITION; 28-30, 2006; Barcelona: Spain: 2006. p.237.

FORTES, R.C.; NOVAES, M.R.C.G. Efeitos da suplementação dietética com cogumelos *Agaricales* e outros fungos medicinais na terapia contra o câncer. **Rev. Bras. Cancerol.** v.52, n.4, p.363-371, 2006.

FORTES, R.C.; TAVEIRA, V.C.; NOVAES, M.R.C.G. The immunomodulator role of β -D-glucans as co-adjuvant for cancer therapy. **Rev. Bras. Nutr. Clin.** v.21, n.2, p.163-168, 2006.

HWANG, H-J. et al. Hypoglycemic effect of crude exopolysaccharides produced by a medicinal mushroom *Phellinus baumii* in streptozotocin-induced diabetic rats. **Life Sciences**. v.76, n.26, p.3069-3080.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2008: Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2007. 94p: il.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2005. 94p: il.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. 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. **Falando sobre câncer de intestino**. Rio de Janeiro: INCA, 2003. 36p: il.

JÚNIOR, J.O.O.; MARTINS, I.M.S.M. **Dor oncológica**. In: IKEMORI, E.H.A et al. Nutrição em oncologia. São Paulo: Marina e Tecmedd, 2003. p. 376-401.

KUROIWA, Y. et al. Lack of subchronic toxicity of an aqueous extract of *Agaricus blazei* Murril in F344 rats. **Food Chem Toxicol**; v.43, n.7, p.1047-1053, 2005.

LEITE, A.B.; SILVA, H.F.; NOGUEIRA, O.L. Trombocitemia essencial. **Rev Bras Hematol Hemoter**; v.23, n.1, p.49-51, 2001.

LINDEQUIST, U.; NIEDERMEYER, T.H.J.; JÜLICH, W.D. The pharmacological potential of mushrooms. **eCAM**. v.2, n.3, p.285-299, 2005.

LOURENÇO, M.T.C.; COSTA, C.L. **Aspectos psicossociais do paciente com câncer**. In: IKEMORI, E.H.A et al. Nutrição em oncologia. São Paulo: Marina e Tecmedd, 2003. p. 369-74.

MONTAGNINI, A.L.; PERINI, M.V. **Alterações metabólicas do câncer**. In: IKEMORI, E.H.A. et al. Nutrição em oncologia. São Paulo: Editora Marina e Tecmedd; 2003. p.35-44.

MORADALI, M.F. et al. Immunomodulating and anticancer agents in the realm of macromycetes fungi. **Int Immunopharmacol**. v.7, n.6, p.701-724, 2007.

NAKAZATO, H. et al. Efficacy of immunochemotherapy as adjuvant treatment after curative resection of gastric cancer. **Lancet**. v.343, n.8906, p.1122-1126, 1994.

NOVAES, M.R.C.G. et al. Hematological and immunological parameters in colorectal cancer patients after six months of dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* mushroom. In: I WORLD CONGRESS ON GASTROINTESTINAL CANCER; 28, 2007; Barcelona: Spain: 2007. p.0016.

NOVAES, M.R.C.G. et al. Evaluation of acute toxicity of edible mushroom *Agaricus sylvaticus*. **Clin Nutr**. v.24, n.4, p.672, 2005.

NOVAES MRCG, NOVAES LCG. Fármaco-nutrientes em cogumelos comestíveis *Agaricales* e outros basidiomicetos. **Rev. Bras. Nutr. Clin**. v.20, n.3, p.181-187, 2005.

NOVAES, M.R.C.G.; FORTES, R.C. Efeitos antitumorais de cogumelos comestíveis da família *Agaricaceae*. **Revista Nutrição Brasil**. v.4, n.4, p.207-217, 2005.

NOVAES, M.R.C.G.; FORTES, R.C.; GARCEZ, L.C. Cogumelos comestíveis da família *Agaricaceae*: aspectos nutricionais e atividade farmacológica no câncer. **Rev. Soc. Bras. Farm. Hosp**. v.2, n.5, p.15-20, 2004.

NOVAES, M.R.C.G; NOVAES, L.C.G; TAVEIRA, V.C. Natural products from *Agaricales* medicinal mushrooms: biology, nutritional properties, and pharmacological effects on cancer. **Rev. Bras. Cancerol**. v.53, n.4, p.411-420, 2007.

OKA, M. et al. *In vitro* and *in vivo* analyses of human leucocyte binding the antitumor polysaccharide lentinan. **Int. J. Immunopharmacology**. v.18, n.3, p.211-216, 1996.

OUDEN, M. et al. Whole blood cell counts and leucocyte differentials in patients with benign or malignant ovarian tumors. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**. v.72, p.73-77, 1997.

POUTSIAKA, D.D. et al. Cross-Linking of the β -glucan receptor on human monocytes results in interleukin-1 receptor antagonist but not interleukin-1 production. **Blood**. v.82, n.12, p.3695-3700, 2003.

RIVADENEIRA, D.E. et al. Nutritional support of the cancer patient. **CA Cancer J Clin**. v.48, n.2, p.69-80, 1998.

ROCHA, E.E.M. **Ciclos metabólicos fúteis em câncer**. In: WAITZBERG, D.L. Dieta, nutrição e câncer. São Paulo: Atheneu, 2004. p.297-320.

SAAD-HOSSNE R. 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**. v. 25, n.1, p.31-37, 2005.

SANTOS, H.S. Terapêutica nutricional para constipação intestinal em pacientes oncológicos com doença avançada em uso de opiáceos: revisão. **Rev Bras Cancerol**. v.48, n.2, p.263-269, 2002.

SERVAES, P.; VERHAGEN, S.; BLEIJENBER, G. Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. **Eur J Cancer**. v.38, n.1, p.27-43, 2002.

SHIMIZU, S. et al. Activation of the alternative complement pathway by *Agaricus blazei* Murril. **Phytomedicine**. v.9, n.6, p.536-545, 2002.

SILVA, M.P.N. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. **Rev Bras Cancerol**. v. 52, n.1, p.59-77, 2006.

SULLIVAN, R.; SMITH, J.E.; ROWAN, N.J. Medicinal mushrooms and cancer therapy. **Spring**. v.49, n.2, p.159-170, 2006.

TAVEIRA, V.C. et al. 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**; v.18, n.3, p.221-226, 2007.

TAVEIRA, V.C.; NOVAES, M.R.C.G. Consumo de cogumelos na nutrição humana: uma revisão da literatura. **Com. Ciências Saúde**. v.18, n.4, p.315-322, 2007.

TORRES, H.O.G.; FERREIRA, T.R.A.S. **Doente em câncer**. In.: NETO, F.T. Nutrição Clínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, p.394-399.

TOEWS, V.D. Power your immunity with mushroom. **Better Nutrition**. v.61, n.4, p.58-60, 1999.

WANG, R. et al. Immune fx clinical trial of immune assist (a specific mixture de 6 medicinal mushroom extracts). **Recovery Biostructural Medicine** – Biomedica, 2001.

WASSER, S.P.; WEIS, A.L. Medicinal properties of substances occurring in higher basidiomycetes mushrooms: current perspectives. **Int J Med Mushrooms**. v.1, p.31-62, 1999.

YANG, B.K.; PARK, J.B.; SONG, C.H. Hypolipidemic effect of an exo-biopolymer produced from a submerged mycelial culture of *Hericium erinaceus*. **Biosci Biotechnol Biochem**. v.67, n.6, p.1292-1298, 2003.

YUAN, Z. et al. Hypoglycemic effect of water-soluble polysaccharide from *Auricularia auricula-judae* Quel. on genetically diabetic KK-Ay mice. **Biosci Biotechnol Biochem**. v.62, n.10, p.1898-1903, 1998.