

# Alterações Gastrointestinais em Pacientes com Câncer Colorretal em Ensaio Clínico com Fungos *Agaricus sylvaticus*

## Gastrointestinal Alterations in Patients with Colorectal Cancer on Clinical Trial Supplemented with *Agaricus sylvaticus* Fungus

RENATA COSTA FORTES,<sup>1,3</sup> VIVIANE LACORTE RECÔVA,<sup>2</sup> ANDRESA LIMA MELO,<sup>2</sup>  
MARIARITA CARVALHO GARBI NOVAES<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires, Valparaíso/ GO. Universidade Paulista, Brasília/ DF, Brasil. <sup>2</sup>Escola Superior em Ciências da Saúde do Distrito Federal/ ESCS/ FEPECS, Brasil. <sup>3</sup>Universidade de Brasília/ DF, UnB, Brasil.

FORTES RC; RECÔVA VL; MELO AL; NOVAES MRCG. Alterações Gastrointestinais em Pacientes com Câncer Colorretal em Ensaio Clínico com Fungos *Agaricus sylvaticus*. *Rev bras Coloproct*, 2010;30(1): 045-054.

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

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

## INTRODUÇÃO

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

Em pacientes com câncer do trato gastrointestinal submetidos a tratamentos cirúrgicos, diversas alterações fisiopatológicas comprometedoras dos processos de ingestão, digestão, absorção e apro-

veitamento dos nutrientes ingeridos podem estar presentes, tendo como principal consequência o comprometimento do estado nutricional<sup>3</sup>.

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

A desnutrição no câncer, conhecida como caquexia, possui manifestações clínicas variadas como anorexia, perda de peso, depleção de tecido adiposo e

Trabalho realizado no Ambulatório de Proctologia do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF) - DF - Brasil.

Recebido em 03/11/2009

Aceito para publicação em 18/12/2009

muscular, atrofia de órgãos viscerais, anemia, entre outras. O sistema gastrointestinal é um dos mais afetados, pois além de sua função nos processos digestivos e absorptivos dos nutrientes, é considerado importante órgão imunológico ao atuar como barreira à entrada de microrganismos<sup>4</sup>.

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

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

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Metodologia do estudo

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

### Amostra

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

### Extrato com fungos *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 desidratador. A análise da composição do *Agaricus sylvaticus* foi realizada pelo *Japan Food Research Laboratories Center* e revelou a presença de carboidratos (18,51g/100g), lipídeos (0,04g/100g), ergosterol (624mg/100g), proteínas (4,99g/100g), aminoácidos (arginina-1,14%; lisina-1,23%; histidina-0,51%, fenilalanina-0,92%, tirosina-0,67%, leucina-1,43%, metionina-0,32%, valina-1,03%, alanina-1,28%, glicina-0,94%, prolina-0,95%, ácido glutâmico-3,93%, serina-0,96%, treonina-0,96%, ácido aspártico-1,81%, triptofano-0,32%, cisteína-0,25%) e micronutrientes em quantidades-traço.

O extrato seco foi transformado em comprimidos, seguindo procedimento farmacotécnico. A dosagem do fungo administrada aos pacientes do grupo suplementado foi equivalente a 30mg/kg/dia, fracionada em duas tomadas diárias (seis comprimidos por dia, três pela manhã e três à tarde, nos intervalos entre as refeições), considerando-se o peso médio da população estudada, 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* (recebeu amido).

### Evolução clínica

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

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

Todos os pacientes foram contactados pelos pesquisadores, semanalmente, via telefone, para esclarecimentos de dúvidas, verificação do uso adequado do cogumelo segundo as orientações e confirmação do agendamento, 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.

### Avaliação das alterações gastrointestinais

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

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

A evolução de todas as alterações gastrointestinais e do apetite foi realizada em três momentos distintos: antes do início do tratamento, com três meses e, após seis meses de acompanhamento.

### Outros dados coletados

Para melhor caracterização da população estudada, alguns dados relacionados ao estilo de vida também foram investigados, tais como: tabagismo, etilismo e sedentarismo.

### Análise estatística

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

## RESULTADOS

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

Os pacientes do grupo placebo ( $n=28$ ) tinham idade média de  $59,14 \pm 12,95$  anos. Com relação ao gê-

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

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

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

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

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

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

Um aumento do apetite foi relatado por 17,86% ( $n=05$ ) dos pacientes do grupo placebo e 10,71% ( $n=03$ ) dos pacientes do grupo suplementado no início do tratamento. Com três meses de acompanhamento, tal aumento foi referido por um número maior de indivíduos: 32,14% ( $n=09$ ) do grupo placebo e, 28,57% ( $n=08$ ) do grupo *Agaricus sylvaticus* (Tabela 2). Após seis

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

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

Fp = frequência percentual.

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).

Redução do apetite foi citada por um número crescente de pacientes do grupo placebo: 10,71% ( $n=03$ ), 21,43% ( $n=06$ ) e, 35,71% ( $n=10$ ) no início, com três meses e após seis meses de tratamento, respectivamente (tabela 2). Tal redução foi aparentemente mais branda no grupo *Agaricus sylvaticus*, já que, no início, 7,14% ( $n=02$ ) queixaram-se de diminuição do apetite, com três meses 17,86% ( $n=05$ ) e após seis meses 14,29% ( $n=04$ ) (Tabela 2). Após seis meses, 57,14% ( $n=16$ ) dos pacientes do grupo placebo negaram qualquer alteração no apetite, enquanto o mesmo foi relatado por 53,57% ( $n=15$ ) dos indivíduos pertencentes ao grupo *Agaricus sylvaticus* (tabela 2).

No início do tratamento, 28,57% ( $n=08$ ) dos pacientes do grupo placebo e 39,29% ( $n=11$ ) do grupo *Agaricus sylvaticus* queixaram-se de constipação. Aos três meses, 35,71% ( $n=10$ ) 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).

**Tabela 2** - Alterações no apetite e nas funções gastrointestinais apresentadas pelos grupos estudados, n = 56.

Sintomas	Placebo (n = 28)						<i>Agaricus sylvaticus</i> (n = 28)					
	Inicial		Três meses		Seis meses		Inicial		Três meses		Seis meses	
	n	Fp	n	Fp	n	Fp	n	Fp	n	Fp	n	Fp
<b>Apetite</b>												
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%
<b>Constipação</b>												
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%
<b>Diarréia</b>												
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%
<b>Diarréia alternada com constipação</b>												
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%
<b>Flatulência</b>												
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%
<b>Retenção de flatos</b>												
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%

Fp = frequência percentual.

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

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

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

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

## DISCUSSÃO

Foram encontrados, neste estudo, 57,1% de pacientes do sexo feminino e, 42,9% do sexo masculino. Esses dados corroboram com os estudos de Pinho *et al*<sup>12</sup> que mostram predominância de câncer colorretal no sexo feminino comparado com o masculino. Porém, na literatura, há controvérsias em relação à incidência desse tipo de neoplasia onde alguns estudos apontam que o mesmo incide prevalentemente em homens<sup>13</sup> e outros justificam igual distribuição em ambos os sexos.

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

Em relação ao estadiamento, 50,00% dos pacientes dos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus* pertenciam ao estágio III, tanto pelo sistema TNM (tumor primário, linfonodo regional e metástase à distância) como pela classificação de Dukes de tumores malignos da União Internacional Contra o Câncer (UICC). Resultados similares foram encontrados no estudo de Saad-Hossne *et al*<sup>13</sup>, demonstrando retardo do diag-

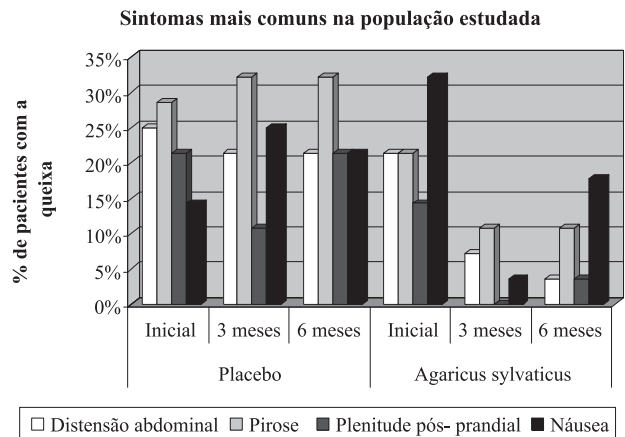


Figura 1 - Principais sintomas gastrointestinais encontrados nos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus* durante todo o período de acompanhamento,  $n = 56$ .

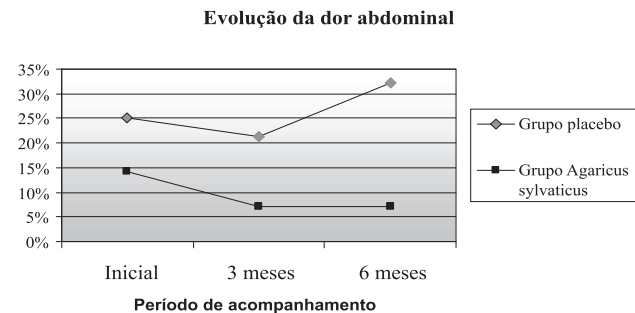


Figura 2 - Evolução da dor abdominal nos grupos placebo e *Agaricus sylvaticus*,  $n = 56$ .

nóstico na maioria dos pacientes o que pode comprometer significativamente o prognóstico.

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

Evidências científicas mostram que a exposição ao cigarro pode aumentar o risco do desenvolvimento de câncer colorretal, principalmente quando o consumo ocorrer por longos períodos de tempo. Similarmente, em indivíduos que consomem bebidas alcoólicas excessivamente, observa-se um risco duas vezes maior no desenvolvimento dessa neoplasia comparado com indivíduos não-etilistas<sup>15</sup>.

Apenas 7,14% dos pacientes de cada grupo, neste estudo, praticavam alguma atividade física e, após

seis meses de tratamento, observou-se, no grupo *Agaricus sylvaticus*, maior adesão à prática de atividade física quando comparada ao grupo placebo, o que sugere a presença de substâncias bioativas no *Agaricus sylvaticus* capazes de melhorar alguns fatores relacionados à motivação para execução de atividade física.

Estudos comprovam que um dos fatores mais reconhecidos como associado ao aumento no risco de desenvolvimento de câncer colorretal é o baixo nível de atividade física<sup>15</sup>, sendo que a sua prática regular pode reduzir esse risco em até 50%. Acredita-se que o provável mecanismo responsável por este efeito esteja relacionado à diminuição do tempo de trânsito intestinal, redução do contato de carcinógenos com as células intestinais, melhora dos níveis de prostaglandinas, modificação do metabolismo dos ácidos biliares e melhora do sistema imunológico<sup>16</sup>.

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

A alimentação é imprescindível em qualquer etapa do ciclo vital, sendo fator essencial à sobrevivência do indivíduo. Um dos sintomas mais comuns que acomete os pacientes oncológicos é a falta de apetite, podendo culminar com a anorexia. A anorexia, por sua vez, é um fenômeno biopsicossocial que afeta, aproximadamente, 40% dos pacientes com câncer, no momento do diagnóstico, e em mais de dois terços dos pacientes terminais. Ela constitui a principal causa de ingestão alimentar deficitária decorrente de efeitos tumorais ou causas mecânicas que induzem à progressiva inanição com conseqüente comprometimento do estado nutricional e do perfil imunológico, podendo culminar com a caquexia<sup>17</sup>. As principais citocinas envolvidas na gênese da caquexia incluem: TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral alfa), IL-1 (interleucina 1), IL-2 (interleucina 2), IL-6 (interleucina 6), IFN- $\gamma$  (interferon gama), fator inibitório de leucemia (fator D) e prostaglandina E (PGE<sub>2</sub>)<sup>4</sup>.

Pacientes com neoplasias malignas reclamam da capacidade reduzida de se alimentarem devido,

principalmente, à digestão e esvaziamento gástrico retardados, resultantes de produção reduzida de secreções digestivas, atrofia das mucosas gastrointestinal e gástrica muscular<sup>17</sup>. Outros fatores comumente presentes nos pacientes oncológicos também são capazes de influenciar de forma significativa no aparecimento da anorexia, tais como: disfagia, odinofagia, náuseas, ansiedade, medo de vomitar, depressão, desidratação, constipação, plenitude gástrica, entre outros<sup>17-20</sup>.

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

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

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

completo, acompanhado de dor abdominal, flatulência, distensão abdominal e anorexia<sup>22</sup>.

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

Além das b-glucanas, os fungos medicinais possuem teores elevados de outras fibras, b-proteoglucanas, heteroglucanas, quitina, peptideoglucanas, dentre outros componentes imunomoduladores<sup>4,9,21</sup>.

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

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

Os pacientes diagnosticados com neoplasias malignas passam por períodos constantes de ansiedade e angústia em que podem apresentar não apenas a redução do apetite, mas diversos sintomas decorrentes dos eventos estressantes e traumáticos. Dentre os principais sintomas de ansiedade, destacam-se preocupação e fadiga excessivas, dores, tonturas, náuseas, desconforto abdominal e, principalmente, diarreia<sup>19</sup>.

Fungos medicinais destacam-se como fontes de fibras<sup>4,9,21</sup>. Estudos reforçam o imprescindível papel das fibras alimentares no metabolismo intestinal

devido ao aumento nas concentrações de AGCC que também agem sobre a integridade das células colônicas e intensificam a reabsorção de sódio e água, assumindo crucial importância para os quadros diarreicos<sup>15, 24</sup>.

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

Ensaio clínico randomizados, duplo-cegos e placebo-controlados, têm demonstrado que a suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* em pacientes no pós-operatório de câncer de intestino grosso tratados com quimioterapia é capaz de promover melhora significativa dos distúrbios gastrointestinais por meio da melhoria tanto dos episódios diarreicos quanto da constipação comparado com o grupo placebo<sup>5,25</sup>.

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

Flatulência, retenção de flatos e distensão abdominal podem estar presentes como conseqüência da constipação<sup>17,22</sup>. Os fungos medicinais são capazes de promover alívio desses sintomas por meio dos efeitos benéficos proporcionados pelas fibras sobre a microbiota intestinal.

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

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

Observou-se, no presente estudo, aumento da queixa de dor abdominal no grupo placebo (de 25,00%



para 32,14%) após seis meses de acompanhamento. Resultados inversos foram encontrados no grupo *Agaricus sylvaticus* onde os pacientes apresentaram redução relevante desse sintoma a partir do terceiro mês de suplementação (de 14,29% para 7,14%).

Os desconfortos que ocorrem em detrimento da constipação podem estar associados à dor abdominal<sup>17, 22</sup>, sintoma comumente encontrado em pacientes com câncer colorretal.

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

Vale ressaltar que não foram encontradas evidências na literatura relatando efeitos adversos, colaterais e de toxicidade em estudos farmacológicos e nutricionais realizados em animais e em ensaios clínicos relacionados às espécies de fungos comercializadas para consumo humano<sup>26</sup>. Estudos *in vivo* sobre a toxicidade aguda de *Agaricus sylvaticus* mostraram que esta espécie não apresenta toxicidade, visto que não foram encontradas nos animais estudados alterações clínicas, hematológicas e/ou histopatológicas<sup>27</sup>.

## CONCLUSÃO

Os resultados demonstram benefícios na função gastrointestinal de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória por meio da suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus*. Porém, mais estudos clínicos randomizados e controlados são necessários para comprovar a efetividade e a dose segura e benéfica em diferentes situações clínicas.

---

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

**Key words:** *Agaricus sylvaticus* fungus, gastrointestinal alterations, colorectal cancer.

---

## REFERÊNCIAS

1. Bin FC. Rastreamento para câncer colorretal. Rev Assoc Med Bras. 2002; 48(4):275-96.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2005. 94p: il.
3. Faria FA, Campos CS, Fortes RC. Terapia nutricional enteral em pacientes oncológicos: uma revisão da literatura. Com. Ciências Saúde. 2008; 19(1):61-70.
4. Novaes MRCG, Fortes RC. Efeitos antitumorais de cogumelos comestíveis da família Agaricaceae. Rev Nutr Bras. 2005; 4(4):207-17.
5. Fortes RC, Melo AL, Recôva VL, Novaes MRCG. Alterações lipídicas em pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória: ensaio clínico randomizado e duplo-cego com fungos *Agaricus sylvaticus*. Rev bras Coloproct, 2008; 28(3):281-288.
6. Fortes RC, Recôva VL, Melo AL, Novaes MRCG. Qualidade de vida de pacientes com câncer colorretal em uso de suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* após

- seis meses de segmento: ensaio clínico aleatorizado e placebo-controlado. Rev bras Coloproct. 2007; 27(2):130-138.
7. Sullivan R, Smith JE, Rowan NJ. Medicinal mushrooms and cancer therapy. Spring. 2006; 49(2):159-70.
  8. Fortes RC, Recôva VL, Melo AL, Novaes MRCG. Effects of dietary supplementation with medicinal fungus in fasting glycemia levels of patients with colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. Nutr Hosp. 2008; 23(6):591-598.
  9. Fortes RC, Taveira VC, Novaes MRCG. The immunomodulator role of  $\beta$ -D-glucans as co-adjuvant for cancer therapy. Rev Bras Nutr Clin. 2006; 21(2):163-8.
  10. Fortes RC, Novaes MRCG, Recôva VL, Melo AL. The impact of dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* on immune functions of post-surgical patients with colorectal cancer: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial [Abstracts]. Public Health Nutrition 2006; 9(7A):ES17-6.
  11. Novaes MRCG, Fortes RC, Recôva VL, Melo AL. Hematological and immunological parameters in colorectal cancer patients after six months of dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* mushroom [Abstracts]. Annals of Oncology 2007; 18(Suppl7):P-0016.
  12. Pinho MSL, Ferreira LC, Brigo MJK, Pereira Filho A, Wengerkievicz A, Ponath A, Salmoria L. Incidência do câncer colorretal na regional de saúde de Joinville (SC). Rev bras Coloproct. 2003; 23(2):73-76.
  13. Saad-Hossne R, Prado RG, Bakonyi Neto A, Lopes PS, Nascimento SM, Santos CRV, Pracucho EM, Chaves FRP, Ioriatti ES, Siqueira JM. Estudo retrospectivo de pacientes portadores de câncer colorretal atendidos na Faculdade de Medicina de Botucatu no período de 2000-2003. Rev bras Coloproct. 2005; 25(1):31-37.
  14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2005: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2004. 94p: il.
  15. Fortes RC, Recôva VL, Melo AL, Novaes MRCG. Hábitos dietéticos de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória. Rev Bras Cancerol. 2007; 53(3):277-289.
  16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Falando sobre câncer de intestino/ Instituto Nacional de Câncer. Sociedade Brasileira de Coloproctologia. Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn. Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva. Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva. Sociedade Brasileira de Cancerologia. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Rio de Janeiro: INCA, 2003. 36p: il.
  17. Silva MPN. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. Rev Bras Cancerol. 2006; 52(1):59-77.
  18. Júnior JOO, Martins IMSM. Dor oncológica. In: Ikemori EHA, Oliveira T, Serralheiro IFD, eds. Nutrição em oncologia. São Paulo: Marina e Tecmedd, 2003:376-401.
  19. Lourenço MTC, Costa CL. Aspectos psicossociais do paciente com câncer. In: Ikemori EHA, Oliveira T, Serralheiro IFD, eds. Nutrição em oncologia. São Paulo: Marina e Tecmedd, 2003:369-74.
  20. Baxter YC, Waitzberg DL. Qualidade de vida do paciente oncológico. In: Waitzberg DL. Dieta, nutrição e câncer. São Paulo: Atheneu; 2004:573-80.
  21. Fortes RC, Novaes MRCG. Efeitos da suplementação dietética com cogumelos Agaricales e outros fungos medicinais na terapia contra o câncer. Rev Bras Cancerol. 2006; 52(4):363-71.
  22. Santos HS. Terapêutica nutricional para constipação intestinal em pacientes oncológicos com doença avançada em uso de opiáceos: revisão. Rev Bras Cancerol. 2002; 48(2):263-9.
  23. Fortes RC. Os frutooligosacarídeos, a inulina e suas implicações na indústria de alimentos. Rev Nutr Bras. 2005; 4(1):52-61.
  24. Fortes RC. Alimentos prebióticos: efeitos bifidogênicos dos frutooligosacarídeos e da inulina no organismo humano. Rev Soc Bras Farm Hosp. 2006; 2(9):16-22.
  25. Fortes RC, Novaes MRCG, Recôva VL, Melo AL. Gastrointestinal alterations after three months of nutritional supplementation with *Agaricus sylvaticus* mushroom in patients with adenocarcinoma of gross intestine [Abstracts]. Public Health Nutrition 2006; 9(7A):ES17-4.
  26. Taveira VC, Novaes MRCG. Consumo de cogumelos na nutrição humana: uma revisão da literatura. Com. Ciências Saúde. 2007; 18(4):315-22.
  27. Novaes MRCG, Novaes LCG, Melo AL, Recôva VL. Avaliação da toxicidade aguda do cogumelo *Agaricus sylvaticus*. Com. Ciências Saúde. 2007; 18(3):227-36.

**Endereço para correspondência:**

RENATA COSTA FORTES  
Endereço: QI 14. CJ J. CS 26  
Guará 1/DF  
CEP: 71015-100  
Telefone: (00xx5561) 9979-9463  
E-mail: renatacfortes@yahoo.com.br