

COGUMELO *Agaricus sylvaticus* (AGARICACEAE): ADJUVANTE IMUNOLÓGICO NO TRATAMENTO DO CÂNCER

MUSHROOM *Agaricus sylvaticus* (AGARICACEAE): IMMUNE ADJUVANT
IN CANCER TREATMENT

RENAN GONÇALVES DA SILVA^{1*}, LUANA JANDHY MANTOVANINI², SONIA MARLI ZINGARETTI³

1. Biólogo, Mestrando em Agronomia – Genética e Melhoramento de Plantas, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho; 2. Biotecnóloga, Mestranda em Agronomia – Genética e Melhoramento de Plantas, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho; 3. Agrônoma, Doutora em Ciências Biológicas (Genética) e docente pela Universidade de Ribeirão Preto – UNAERP.

* Avenida Costabile Romano, 2.201, Ribeirânia, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. CEP: 14.096-900. biotek_rere@hotmail.com

Recebido em 20/03/2015. Aceito para publicação em 15/05/2015

RESUMO

Dentre as alternativas existentes que visam enriquecer tratamentos e terapias destinados a melhorar o quadro clínico de pacientes com câncer, a suplementação por adjuvantes imunoterapêuticos como o cogumelo *Agaricus sylvaticus* tem ganhado grande destaque em estudos científicos. Desse modo, foi realizado o levantamento bibliográfico de trabalhos relevantes que contribuíram para o melhor entendimento da função terapêutica desse fungo. Muitas publicações abordam os principais princípios ativos, encontrados no *Agaricus sylvaticus*, que atuam diretamente como agentes antitumorais, entretanto, pouco se tem conhecimento sobre a ação destes bioativos sobre células humanas normais.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer, imunoterapia, fungo.

ABSTRACT

Among the alternatives that aim to enrich treatments and therapies to improve the clinical status of patients with cancer, the supplementation by immunotherapeutic adjuvants such as *Agaricus sylvaticus* has gained great prominence in scientific studies. Thus, we carried out the literature review of relevant studies that contributed to a better understanding of the therapeutic function of this fungus. Many of the publications approach the active compounds that act directly as antitumor agents, however, little has knowledge of the bioactive action of fungi in normal cells.

KEYWORDS: Cancer, immunotherapy, fungus.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma das doenças mais preocupantes no mundo, principalmente devido à ausência de tratamento

efetivo que proporcione cem por cento de cura para o indivíduo acometido^{1, 2}.

Muitos estudos acerca de novas terapias e tratamentos já foram realizados ou estão em prosseguimento, mas o tratamento se restringe principalmente à cirurgia, quimioterapia, radioterapia ou transplante de medula óssea. Em muitos casos, sendo necessário combinar mais de uma modalidade³. Por isso, a farmacologia e a medicina alternativa adquirem um papel fundamental no estabelecimento de novas drogas e tratamentos que sejam eficazes, promovendo de alguma forma melhorias no quadro clínico e suplementar de pacientes com câncer.

Alguns fungos medicinais têm sido utilizados como suplemento dietético em pacientes com diversos tipos de câncer em função de suas propriedades nutricionais e medicinais. O suplemento dietético com extrato de *Agaricus sylvaticus* vem sendo utilizado como tratamento adjuvante em pacientes com câncer, contribuindo para um melhor prognóstico.

O *A. sylvaticus*, um fungo da família Agaricaceae, usado na composição de suplemento dietético em pacientes com câncer, apresenta possíveis efeitos inibidores no crescimento tumoral, regressão do tumor e estimulação dos sistemas imunitário e hematológico, além de efeitos benéficos na melhoria da qualidade de vida e no prognóstico de pacientes⁴. Acerca dos mecanismos de ação de substâncias estudadas, foi demonstrado que a substância 1-3beta-D-glucana (presente em cogumelos Agaricaceae) possui efeitos sobre o sistema imunitário, tais como: aumento da imunidade celular e humoral, aumento do número, tamanho, atividade fagocitária, aumento na aderência e quimiotaxia dos macrófagos; aumento do número de monócitos circulantes, aumento da produção de antígenos e atividade citolítica sobre células tumorais humanas *in vitro*^{5, 6}.

Desse modo, o presente trabalho teve por objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a base conceitual, estudos e principais tratamentos do câncer, dando enfoque na ação do cogumelo *A. sylvaticus*, como alternativa terapêutica.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O levantamento bibliográfico foi realizado mediante a consulta em bases de dados como Periódicos CAPES, PubMed, Scielo; sites da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do Instituto Nacional do câncer (INCA), que nos forneceram informações acerca da temática.

Os dados e informações foram organizados de modo que a compreensão do estudo fosse abordada em dois tópicos principais, sendo eles, base conceitual do câncer e imunoterapia.

3. DESENVOLVIMENTO

Câncer: Base Conceitual

No Brasil o câncer representa a segunda maior causa de mortalidade no país, superada apenas pelas doenças cardiovasculares, e é tido como responsável por aproximadamente 11,84% do total de óbitos e por 27,63 % do total de mortes causadas por doença no país. Cerca de 14 milhões de pessoas foram diagnosticadas com câncer no ano de 2012, com previsão de 19 milhões de casos por ano até 2025^{7, 8, 9}.

De acordo com Belizário¹⁰ o câncer é considerado uma doença genética, ou seja, pode ser transmitido a uma célula normal através da transferência de genes tumorais (cópias de genes normais que sofreram mutações); em outras palavras, os cânceres têm início quando uma célula normal sofre um processo patológico de mutação genética em seu DNA, coma proliferação anormal de clones de células modificadas¹¹. Também pode caracteriza-se como doença genética porque ocorrem alterações dentro de genes específicos, mas não se tratando na maioria dos casos como uma doença hereditária¹².

Quando tais genes são transcritos, provocam a síntese de proteínas que resultam em perda ou ganho de sua função biológica, a exemplo da proteína p53, que está relacionada às neoplasias humanas e animais - já que danos no DNA podem induzir a produção da mesma e iniciar o processo apoptótico¹³. Em relação à indução dessa proteína, mediante modificações no gene TP53, Thomazi¹⁴ verificou que 42 % dos tumores caninos resultou de alterações nos exons 6 e/ou 7 do referido gene específico.

Genes específicos de fator de crescimento endotelial vascular como VEGF-A, VEGFR2 e VEGFR3 estão associados à ocorrência de carcinoma endometrial, câncer de mama e adenocarcinoma colorretal^{15, 16, 17}.

Essas alterações/ mutações podem ser causadas por agentes físicos e químicos do meio ambiente ou por produtos tóxicos da própria célula (radicais livres, por exemplo). O processo de formação de um câncer pode levar de um a 30 anos, sendo denominado "carcinogênese"¹⁰.

Embora não se saiba ao certo o que causa a mutação que dá origem à carcinogênese, sabe-se que o meio ambiente, agentes físicos, químicos, biológicos (vírus) e a genética são fatores capazes de influenciar no processo de desenvolvimento dos cânceres^{18,19}. Portanto, 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^{20,21}. Além da dieta, diversos outros fatores relacionados ao processo de carcinogênese merecem destaque como hereditariedade, tabagismo, obesidade, inatividade física, idade e contato com carcinógenos^{21,22}.

Os estudos sobre a carcinogênese mostraram que, durante os seus três estágios (iniciação, promoção e progressão), ocorre um acúmulo de mutações no DNA celular, em especial em genes que garantem a ordem dos eventos do ciclo de divisão celular, nos que corrigem eventuais erros na replicação do material genético ou nos que promovem e mantêm o estado de diferenciação celular¹⁰.

Genes associados a esses eventos, denominados proto-oncogenes, podem ser transformados em oncogenes (derivados resultantes de processos de mutação ou elevada expressão)²³. Eles são claramente responsáveis pela conversão de células normais em células cancerígenas. Mas como ocorre essa conversão de genes normais a oncogenes?

O ciclo celular compreende quatro fases (G1, S, G2 e M) que promovem a duplicação do DNA e posterior divisão nuclear (mitose), que resulta na produção de nova célula. A estimulação por fatores de crescimento e hormônios é responsável pelo início do processo, no entanto no decorrer do ciclo celular (fases de transição) qualquer alteração nas enzimas e proteínas envolvidas no processo podem determinar sua interrupção e apoptose, ou sua proliferação continua¹⁰.

Ainda segundo Belizário¹⁰, de fato, provou-se que o crescimento descontrolado que se verifica nas neoplasias (significa 'novo crescimento' – designação científica do câncer ou tumor maligno) decorre da ativação de proto-oncogenes (como *c-Myc*) envolvidos no controle positivo do ciclo celular. A ativação pode ser causada por mutações, deleções e translocações cromossômicas, havendo estimulação constante dos eventos bioquímicos da proliferação e transformação celular ao passo que uma célula normal recebe cópias extras dos oncogenes ativados.

Basicamente o câncer resulta da perda da regulação

do ciclo celular, perda do controle sobre invasão e metástases, falha dos mecanismos apoptóticos e o sobrepujamento do envelhecimento²⁴. Com isso, outro mecanismo está correlacionado à gênese dos processos neoplásicos – os telômeros e a telomerase (enzima mantenedora) com função fisiológica somente nas células tronco e germinativas, atuando no surgimento e/ou manutenção das neoplasias²⁵.

Apesar da ampliação do conhecimento atual sobre o câncer e sobre a genética molecular nos últimos anos, ainda se sabe pouco sobre o papel dos inúmeros oncogenes, genes supressores e sobre as vias de transdução de sinal na gênese e no desenvolvimento das neoplasias. De forma geral sabe-se que o câncer é uma doença causada por uma série de mutações genéticas que conferem às células algumas características especiais, como: capacidade ilimitada de proliferação, perda de resposta a fatores de inibição de crescimento, morte celular programada, metástases e produção de novos vasos sanguíneos (angiogênese)^{26, 27}.

Além disso, Videira *et al.*²⁸ explicam que o câncer é resultado de uma série de acidentes genéticos que podem ocorrer ao acaso, não existindo dois casos da mesma forma de manifestação da doença que sejam geneticamente idênticos. O que de certa forma leva a uma diversificação com relação às abordagens terapêuticas e/ou à conduta clínica a dotada para o seu tratamento e/ou diagnóstico.

Nos laboratórios, os cientistas avançam nos estudos para identificar trincheiras oncológicas e armas químicas usadas durante a invasão e expansão dos clones de células tumorais nos órgãos e tecidos do corpo. O que chama mais a atenção nesses estudos, é que os mecanismos de contra-ataque observados são compartilhados por células normais e células cancerígenas¹⁰.

No caso específico do câncer ósseo não se sabe ao certo quais são as causas do seu desenvolvimento, no entanto sabe-se que este tipo câncer pode ser primitivo ou metastático e que esta doença exhibe um padrão bimodal, com picos de ocorrência entre as idades de 15 a 19 anos e após os 65 anos e que diversos fatores podem estar envolvidos na sua gênese tais como: traumas físicos, hereditariedade, vírus, deficiência do sistema imunológico, exposição a agentes químicos como as substâncias derivadas do alcatrão (fumo), poluição atmosférica, hormônios e alguns medicamentos que, isolados, concentrados e expostos ao organismo em determinadas quantidades, podem predispor o indivíduo ao desenvolvimento de um câncer^{3, 29, 30, 31}.

Assim como os demais tipos de cânceres, o câncer ósseo possui diferentes tipologias de acordo com a área do osso atingida e de acordo com os tipos de células que deram origem ao tumor ósseo, as quais estão intimamente relacionadas ao caráter de malignidade e/ou

agressividade, característica fundamental esta para a escolha da melhor abordagem terapêutica a ser utilizada em seu tratamento³². Segundo Vale *et al.*³³, nos casos dos tumores ósseos benignos a conduta adotada para o tratamento depende basicamente da atividade biológica do tumor, dos sintomas clínicos ocasionados pelo desenvolvimento do tumor e de acordo com a localização anatômica do mesmo.

O tratamento do câncer consiste basicamente na utilização de radioterapia, quimioterapia e cirurgia. Alguns tumores em estágios iniciais podem ser tratados terapêuticamente enquanto que tumores avançados e com metástases distais geralmente são utilizadas associações terapêuticas³⁴.

Além desses, outros métodos tem sido também aplicados, como a braquiterapia, uma técnica mediada pela emissão de radioisótopos³⁵, consistindo na aplicação de dose elevada, em curto espaço de tempo, e em volume de tecido pequeno, o que resulta em poucos efeitos nos tecidos vizinhos; a hormonioterapia, definida como um tratamento que utiliza medicamentos que inibem a atividade de hormônios que possam interferir no crescimento de um tumor; a iodoterapia, os transplantes de células-tronco hematopoiéticas, e até mesmo a regulação nutricional do paciente³⁶.

A despeito do avanço científico e tecnológico da medicina moderna, desde a última década tem sido observado o aumento do uso de terapias não convencionais no tratamento do câncer, mesmo em países desenvolvidos^{37,38}. Segundo Rossi *et al.*³⁹ em centros biomédicos europeus, as técnicas da medicina alternativa mais utilizadas são: acupuntura (55,3%), homeopatia (40,4%) e medicina herbal (38,3%).

Imunidade ao Câncer: alternativa terapêutica (adjuvante) do cogumelo *Agaricus sylvaticus*

Alguns cogumelos são utilizados em todo o mundo como fontes de nutrientes e possuem substâncias com efeito farmacológico que podem ser benéficas na terapia adjuvante do câncer⁴⁰.

Estima-se que existam mais de 1,5 milhões de espécies de fungos, e que cerca de 100 mil (7%) espécies de fungos foram descritas⁴¹. De acordo com Borchers *et al.*⁴², existem no mínimo, 700 espécies de fungos comestíveis, 50 a 200, com propriedades medicinais e, 50, espécies venenosas.

No Brasil, os fungos de interesse comercial são representados pelas 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)²². Diversos estudos realizados com o cogumelo *A. sylvaticus*, comercialmente conhecido como Cogumelo do Sol"

sugerem benefícios à saúde de pacientes oncológicos devido à presença de substâncias bioativas em sua composição^{43, 44}. Dentre as substâncias bioativas com propriedades farmacológicas identificadas, podemos citar as glucanas, proteoglicanas e arginina, isoladas de inúmeras espécies de fungos medicinais²⁰.

O efeito antitumoral é atribuído à restauração e melhora da resposta imunológica através da estimulação da imunidade celular por polissacarídeos que estão presentes na composição dos cogumelos⁴⁵. Segundo Cavacanti *et al.*⁴⁶ moléculas essenciais como proteínas, aminoácidos e carboidratos, encontradas em cogumelos, podem reduzir as deficiências nutricionais bem como melhorar a qualidade de vida do paciente. Substâncias com ação antitumoral e anti-inflamatória foram identificadas em espécies do gênero *Agaricus*^{47,48}. Em *A. sylvaticus*, *L. edodes* e *A. blazei* foram identificados vários polissacarídeos com atividade imunomodulatória, anticancerígena, anti-inflamatória e antioxidante⁴⁹. No caso de *A. sylvaticus*, especificamente, verificou-se importante ação antioxidante no combate a radicais livres que são produzidos em vários processos metabólicos⁵⁰.

Gennari *et al.*⁵¹ reportam o uso do cogumelo *A. sylvaticus* como complemento terapêutico em pacientes com câncer de mama e metástase pulmonar. Os autores relatam o caso de uma paciente com diagnóstico clínico TINOM0, que fez uso do *A. sylvaticus* associado à radioterapia e teve seu perfil imunológico alterado de CD 56(NK) = 160 para CD 56 (NK) = 280, com raios-X de tórax mostrando retração do pulmão esquerdo e ausência de tumor.

Acredita-se que a principal substância que responde pelos atributos funcionais dos fungos medicinais como *A. sylvaticus* e *A. blazei* são as β -glucanas, fibras alimentares, solúveis, capazes de atuar eficazmente na redução do colesterol e de outros lipídeos plasmáticos⁵². Além de aumentar as funções imunológicas através do estímulo à expansão clonal de células T, Natural Killer (NK), linfócitos B e células complementares, também elevam o número de macrófagos e monócitos, promovendo a proliferação e/ou produção de anticorpos e de várias citocinas e, dessa forma, evitam a regeneração e a metástase do câncer⁴⁴.

Em pacientes com câncer de cólon e outros carcinomas, a ação de proteoglicanas extraídas de fungos medicinais aliada à quimioterapia foi capaz de prolongar o tempo de sobrevida e restaurar parâmetros imunológicos⁵³.

Além das propriedades farmacológicas atribuídas ao *A. sylvaticus*, sabe-se que esses fungos possuem alto valor nutritivo, uma vez que apresentam em sua composição: água (90%), proteínas (10%-40%), lipídeos (2%-8%), carboidratos (3%-28%), fibras (3%-32%), minerais (8%-10%) além de vitaminas em

quantidades-traço^{20,54}. *A. sylvaticus* quando cultivado na Mongólia apresentou 46,1% de proteínas e 40,3% de carboidratos em sua composição, valores superiores aos encontrados para os fungos cultivados no Brasil que apresentaram níveis de proteínas e carboidratos de 41,16% e 36,31% respectivamente⁵⁵. Isso reflete a influência dos fatores genéticos das linhagens associados às condições de crescimento que vão desde as variações geográficas e componentes do solo.

Em termos qualitativos, os fungos medicinais contêm todos os aminoácidos indispensáveis⁴², além de ácidos graxos poli-insaturados (ácido linoléico e araquidônico) e, baixa proporção de ácidos graxos saturados. Os principais minerais presentes nesses fungos são potássio (613,03 mg/100g), cálcio (1,35 mg/100g), magnésio (21,19 mg/100g), ferro (726,90 mg/100g), zinco (549,25 mg/100g) e sódio (255,34 mg/100g)⁵⁶. Outros minerais como alumínio, magnésio e fósforo também foram relatados⁵⁴. As vitaminas que se destacam incluem niacina, tiamina, riboflavina, biotina e vitaminas A, C e D²⁰.

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, lazer, preparar as refeições, disposição física para interagir na sociedade, afetando desse modo os indicadores de qualidade de vida⁵⁷.

Fortes *et al.*⁵⁸ relatam que 55% dos pacientes diagnosticados com câncer colorretal, submetidos a quimioterapia associada a suplementação dietética de *A. sylvaticus* por um período de 3 meses, apresentaram melhora na disposição geral, enquanto que 36% ausência de alterações e, apenas 9% se referiram a desânimo. No grupo placebo, essas alterações não foram observadas, no entanto 28% dos pacientes apresentaram tontura, 27%, dores, 18%, insônia, 9%, fraqueza e, 18%, ausência de alterações.

Outros estudos indicam que pacientes em fase pós-operatória, também tratados com *A. sylvaticus* apresentaram melhora na qualidade de vida com redução de insônia, em contrapartida, os pacientes que receberam placebo relataram redução da disposição com consequente aumento de cansaço e fadiga durante todo o período de acompanhamento, evidenciando o possível efeito bioativo deste fungo⁵². Os pacientes tratados com *A. sylvaticus* relataram redução de constipação, diarreia, flatulência, distensão abdominal e náuseas, após seis meses de tratamento. As observações foram corroboradas por Valadares *et al.*⁵⁹ que utilizando dois grupos de pacientes acometidos pelo câncer de mama submetidos a quimioterapia com ou sem a suplementação de *A. sylvaticus*, constataram melhoras no status nutricional e funções intestinais, diminuição dos quadros de vômitos,

náuseas e anorexia dos pacientes que receberam a suplementação.

Em geral, pacientes com câncer podem apresentar alterações no metabolismo dos carboidratos devido, principalmente, ao elevado turnover de glicose, aumento da gliconeogênese e da resistência à insulina, podendo culminar com a hiperglicemia⁶⁰. Uma redução significativa da glicemia em jejum foi observada em pacientes após seis meses de suplementação com *A. sylvaticus*, resultados distintos obtidos em relação ao grupo controle, sugerindo que o fungo *A. sylvaticus* possui substâncias capazes de reduzir os níveis glicêmicos⁵¹.

Na literatura os efeitos adversos e reações colaterais dos fungos medicinais não são descritos detalhadamente, mas estudos *in vivo* com provam inexistência de toxicidade subcrônica e aguda quando utilizados em concentrações devidamente controladas^{61,62}, ou muito baixa toxicidade aguda em estudos com ratos⁴³.

4. CONCLUSÃO

O uso de terapias alternativas como a suplementação do *Agaricus sylvaticus* em associação aos tratamentos convencionais em pacientes diagnosticados com câncer, tem contribuído para a melhora da qualidade de vida destes indivíduos. Embora os mecanismos de ação dos princípios bioativos presentes no *Agaricus sylvaticus* não tenham sido completamente elucidados, evidências científicas sugerem que essas ações podem ser atribuídas à presença de substâncias específicas, destacando-se as glucanas e proteoglicanas.

REFERÊNCIAS

- [01] Costa LM. Estudo da prevalência das lesões ósseas tumorais e pseudo tumorais em crianças no Hospital Infantil Joana de Gusmão de Florianópolis-SC.2005.21f. Monografia (Graduação em Medicina) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis. 2005.
- [02] Glenn L, Robins HI. A história natural e a biologia do câncer. In: POLLOCK, Rafael E. *et al.* Manual de oncologia clínica da UICC. São Paulo, SP: Fundação Oncocentro de São Paulo, 2006: 1-17.
- [03] INCA. Instituto Nacional de Câncer. O que causa o câncer? 2014. Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=81. Acesso em: 18 jun. 2014.
- [04] Novaes MRCG, Novaes LCG, Melo A, Recova V. Effects of the administration of *Agaricus sylvaticus* on the hematological and immunological functions of rats with walker. *Rev Fundam Clin Pharmacol.* 2004; 8(1):125.
- [05] Takaku T, Kimura Y, Okuda H. Isolation of an antitumor compound from *Agaricus blazei murill* and its mechanism of action. *Rev J Nutr.* 2001; 131(5):1409-13.
- [06] Jenneman R, Bauer BL, Bertalanffy H, Selmer T, Wiegandt H. Basidiolipids from *Agaricus* are novel immune adjuvant. *Rev Immunobiology.* 1999; 200(2):277-89.
- [07] Recco DC, Luiz CB, Pinto MH. O cuidado prestado ao paciente portador de doença oncológica: na visão de um grupo de enfermeiras de um hospital de grande porte do interior do estado de São Paulo. *Arquivos de Ciências da Saúde, São Paulo.* 2005; 12(1):85-90.
- [08] Kaku JS, Graziani SR. Utilização da técnica de massoterapia em pacientes portadores de neoplasia “maligna avançada”. *Revista PIBIC, Osasco.* 2006; 3(1):87-93.
- [09] World Health Organization. OMS: 14 milhões de pessoas têm câncer no mundo: 2013. [acesso 17 jun. 2014] Disponível em: <http://www.bbc.co.uk/portuguese/noticias/2013/12/131212_cancer_oms_levantamento_lgb.shtml>.
- [10] Belizario JE. O próximo desafio–Revertero Câncer. *Rev Ciência Hoje.* 2002; 31(184):50-57.
- [11] Smeltzer SC, Bare BG. Tratado de enfermagem médico-cirúrgico. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2005.
- [12] Naoum PC (Portal Educação) - Biologia do Câncer, 2008.
- [13] Sherr CJ. The pezcoller lecture: cancer cell cycles revisited. *Rev Cancer Res.* 2000; 60:3689-95.
- [14] Thomazi G. Mutações do gene TP53 em tumores caninos e sua relação com a expressão de genes associados à apoptose, controle de ciclo celular e angiogênese. 2010. 76f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia), Universidade de Caxias do Sul. 2014.
- [15] Ryden L, *et al.* Epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor receptor 2 are specific biomarkers in triple-negative breast cancer. Results from a controlled randomized trial with long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 120(2):491-8.
- [16] Kim JY, *et al.* Prognostic significance of epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor receptor in colorectal adenocarcinoma. *APMIS.* 2011; 119(7):449-59.
- [17] Wang J, *et al.* Expression profiling and significance of VEGF-A, VEGFR2, VEGFR3 and related proteins in endometrial carcinoma. *Cytokine.* 2014; 68: 94-100.
- [18] Brasil. Ministério da Saúde. Incidência, mortalidade e sobrevida do câncer da infância no município de São Paulo. São Paulo, SP: Brasil. 2004.
- [19] Fernandes MH, Graziani SR. Acupuntura na prevenção da náusea e do vômito de correntes do tratamento da quimioterapia antineoplásica. *Revista PIBIC, Osasco.* 2006; 3(1):49-58.
- [20] 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.
- [21] Fortes RC, Recova VL, Melo AL, Novaes MRCG. Hábitos dietéticos de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória. *Rev Bras Colo-Proctol.* 2007; 53(3):277-89.
- [22] Novaes MRCG, Fortes RC. Efeitos antitumorais de cogumelos comestíveis da família *Agaricaceae*. *Rev Nutrição Brasil.* 2005; 4(4):207-17.
- [23] Lopes AA, Oliveira AM, Prado CBC. Principais genes que participam da formação de tumores. *Rev de Biologia*

- e Ciências da Terra. 2002; 2 (2):7.
- [24] Matthews P, Jones J. Clinical implications of telomerase detection. *Rev Histopathology*. 2001; 38:485-98.
- [25] Parsons HA. Telômeros, telomeras e câncer. *Rev. Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*. 2003; 5(1):54-59.
- [26] Martinez MAR, Francisco G, Cabral LS, Ruiz IRG, Neto, CF. Genética molecular aplicada ao câncer cutâneo não melanoma. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, Rio de Janeiro. 2006; 81(5):405-19.
- [27] Miguel-Junior, A. Câncer – nova visão da célula cancerosa: 2013. [acesso 20 jun. 2014] Disponível em: <http://www.medicinageriatrica.com.br/tag/proto-oncogene/>.
- [28] Videira, RS, Deboni, MCZ, Araujo, CAS, Okamoto, AC, Melhado, RM. Oncogenese desenvolvimento do câncer. *Arquivos de ciências da saúde da UNIPAR, Umuarama*. 2002; 6(1):71-6.
- [29] Brasil.Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Nacional de Controle de Tabagismo – CONTAPP. Falando sobre câncer e seus fatores de risco. Rio de Janeiro, RJ:INCA. 1996.
- [30] Brito L. Câncer: 2014. Disponível em: <http://leandrobrito.br.tripod.com/cancer.htm>. [acesso 17 jun. 2014
- [31] Chaves, LV. Incidência e assistência de enfermagem a clientes portadores de lesões ósseas oncológicas. *Revista Científica da FAMINAS, Muriaé*. 2007; 3(1):215.
- [32] Araujo APS, Galvão DCA. Câncer ósseo: Enfoque sobre biologia do câncer. *Rev. Saúde e Pesquisa*. 2010; 3(3):359-63.
- [33] Vale BP, Alencar FJ, Aguiar GB, Almeida BR. Cisto ósseo aneurismático vertebral: estudo de três casos. *Arquivos de Neuropsiquiatria, São Paulo*. 2005; 63(4):1079-83.
- [34] Lindequist U, Niedermeyer THJ, Julich WDI. The pharmacological potential of mushroom. *Rev Ecum*. 2005; 2(3):285-99.
- [35] Peterit DG, *et al.* Where have you gone, brachytherapy? *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33:4.
- [36] Instituto Brasileiro de Controle do Câncer. Terapias e Tratamentos: 2014. IBCC. Disponível em: <http://www.ibcc.org.br/terapias-tratamentos/index.asp>. Acesso 18 jun. 2014.
- [37] Lattermann R, Geisser W, Georgieff M, Wachter U, Goertz A, Gnann R, Schrincker T. Integrated analysis of glucose, lipid and urea metabolism in patients with bladder cancer: Impact of tumor stage. *Rev Nutrition*. 2003;19:589-92.
- [38] Spadacio C, Barros NF. Conventional therapeutics and non-conventional therapeutics for cancer treatment: the meanings of religious practices. *Interface-Comunic. Saude Educ*. 2009; 13(30):45-52.
- [39] Rossi E, *et al.* Complementary and alternative medicine for cancer patients: results of the EPAAC survey on integrative oncology centres in Europe. *Support Care Cancer*. 2014; 12.
- [40] Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and Creatinine Metabolism. *Rev Physiological Reviews*. 2000; 80(3):1107-1213.
- [41] Hawksworth DL. Fungal diversity and its implications for genetic resource collections. *Studies In Mycology*, Madrid. 2004; 50:9-18.
- [42] Borchers AT, Stern JS, Hackman RM, Keen CL, Gershwin ME. Mushroom, tumors, and immunity. *Rev PSEBM*. 1999; 221(4):281-93.
- [43] Novaes MRCG, Novaes LCG, Melo AL, Recova VL. Avaliação da toxicidade aguda do cogumelo *Agaricus sylvaticus*. *Rev Comunicação em Ciências da Saúde*. 2007;18(3):227-36.
- [44] Fortes RC, Recova 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):45-54.
- [45] Wasser, SP. Review of medicinal mushrooms advances: good news from old allies. *Rev Herbal Gram*. 2002; 56:28-33.
- [46] Cavacanti TC, Gregorini CC, Guimarães F, Retori O, Vieira-Matos AN. Changes in red blood cell osmotic fragility induced by total plasma and plasma fractions obtained from rats bearing progressive and regressive variants of the Walker 256 tumor. *Rev. BrazJournMed BiolRes*. 2003; 36:887.
- [47] Morton DB, Griffiths, PHM. Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment. *Rev Vet Rec*. 1985; 116:431.
- [48] Novaes MRCG. Efeitos da suplementação nutricional com L-arginina no tumor de Walker 256. Tese de Doutorado, Universidade de Brasília. 1999.
- [49] Monteiro, CS. Desenvolvimento de molho de tomate *Lycopersicon esculentum* Mill formulado com cogumelo *Agaricus bisporus* siliensis. Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Tecnologia de Alimentos, Setor de Tecnologia de Alimentos, da Universidade Federal do Paraná, como requisito à obtenção do título de Doutor em Tecnologia de Alimentos. 2008; 176p.
- [50] Orsine JVC, Novaes MRCG, Asquieri ER, Cañete R. Determination of chemical antioxidants and phenolic compounds in the Brazilian mushroom *Agaricus sylvaticus*. *West Indian Med J*. 2014; 63(2):146.
- [51] Gennari JL, Veronesi R, Gennari MS. Uso do cogumelo *Agaricus sylvaticus* como complemento terapêutico em pacientes com câncer de mama e metástase pulmonar. *Rev Bras Med*. 2002; 59:537-8.
- [52] Fortes RC, Melo AL, Recova 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):281-88.
- [53] Hazama S, Oka M, Yoshino S, Iizuka N, Wadamori K, Yamamoto, *et al.* Clinical effects and immunological analysis of intraabdominal and intrapleural injection of lentinan for malignant ascites and pleural effusion of gastric carcinoma. *Cancer Chemother*. 1995; 22:1595-7.
- [54] Taveira V, Reis MA, Silva MF, Sala BHA, Novaes MRCG. Efeitos do tratamento com *Agaricus sylvaticus* sobre a anemia e os níveis de proteína C reativa em animais com tumor sólido de Walker 256. *Com Rev Ciências Saúde*. 2007; 18(3):221-26.
- [55] Munkhgerel L, *et al.* Chemical composition and biological activities of the *Agaricus* mushrooms. *Rev Mongolian Journal of Chemistry*. 2013; 14(40):41-45.
- [56] Costa JV, Carvalho MR, Novaes G, Asquieri ER.

- Chemical and antioxidant potential of *Agaricus sylvaticus* mushroom grown in Brazil. *J Bioanal Biomed.* 2011; 3(2):49-54.
- [57] Baxter YC, Waitzberg DL. Qualidade devida do paciente oncológico. In: Waitzberg, DL. *Dieta, nutrição e câncer.* São Paulo: Atheneu. 2004; 573-80.
- [58] Fortes RC, Recova VL, Melo AL, Novaes MRCG. Quality of life during dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* in patients with adenocarcinoma of gross intestine inpost surgical chemotherapy treatment. In.: *I World Congress of Public Health Nutrition/ VII National Congress of the Spanish Society of Community Nutritionand Public Health Nutrition;* Barcelona: Spain. 2006; 237.
- [59] Valadares F, Novaes MRG, Cañete R. Effect of *Agaricus sylvaticus* supplementation on nutritional status and adverse events of chemotherapy of breast cancer: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Indian J Farmacol.* 2013; 45(3):217-22.
- [60] Rivadeneira DE, Evoy D, Fahey TJ, Lieberman MD, Daly JM. Nutritional support of the cancer patient. *Rev CA Cancer J Clin.* 1998; 48(2):69-80.
- [61] Kuroiwa Y, Nishikawa A, Imazawa T, Kanki K, Kitamura Y, Umemura T, Hirose M. Lack of subchronic toxicity of an aqueous extract of *Agaricus blazei* Murril in F344 rats. *Rev Food Chem Toxicol.* 2005; 43(7):1047-53.
- [62] Novaes MRCG, Novaes LCG, Melo AL, Recova, VL. Evaluation of acute toxicity of edible mushroom *Agaricus sylvaticus*. *Rev Clin Nutr.* 2005; 24(4):672.

