

*Faculdade de Medicina de Botucatu
Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"*

*Efeito do uso do cogumelo *Agaricus brasiliensis* no estado nutricional, na frequência e intensidade dos efeitos adversos da terapia medicamentosa e na resposta bioquímica hepática em indivíduos com hepatite crônica pelo vírus C: estudo prospectivo, randomizado, duplo cego, placebo controlado*

Milena Costa Menezes Cornacini

*Botucatu
-2009-*

MILENA COSTA MENEZES CORNACINI

*Efeito do uso do cogumelo *Agaricus brasiliensis* no estado nutricional, na frequência e intensidade dos efeitos adversos da terapia medicamentosa e na resposta bioquímica hepática em indivíduos com hepatite crônica pelo vírus C: estudo prospectivo, randomizado, duplo cego, placebo controlado*

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica. Área de concentração: Metabolismo e Nutrição, da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, para obtenção do título de Doutora.

*Orientador: Prof. Dr. Carlos Antonio Caramori
Co-orientadora: Prof. Dra. Maria Antonieta de Barros Leite
Carvalhaes*

*Botucatu
-2009-*

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
Bibliotecária responsável: Selma Maria de Jesus

Cornacini, Milena Costa Menezes.

Efeito do uso do cogumelo *Agaricus brasiliensis* no estado nutricional, na frequência e intensidade dos efeitos adversos da terapia medicamentosa e na resposta bioquímica hepática em indivíduos com hepatite crônica pelo vírus C: estudo prospectivo, rando-mizado, duplo cego, placebo controlado / Milena Costa Menezes Cornacini. – Botucatu : [s.n.], 2009.

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2009.

Orientador: Carlos Antonio Caramori

Co-orientadora: Maria Antonieta de Barros Leite

Assunto CAPES: 40101002

1. Hepatite C - Tratamento - Estudos experimentais 2. Cogumelos - Uso terapêutico 3. Agentes antivirais

CDD 616.3623

Palavras chave: *Agaricus brasiliensis*; Efeitos adversos; Estado nutricional; Hepatite C; Resposta bioquímica hepática; Tratamento antiviral

DEDICATÓRIAS

Dedicatórias

- *A Deus, por me conceder a oportunidade de adquirir maior conhecimento, por me dar sustentação para enfrentar os desafios e vencer cada obstáculo e, assim, alcançar mais um sonho.*
- *Aos meus pais Elízio Cardoso Menezes (in memoriam) e Vera Lúcia Costa Menezes, aos meus irmãos Camila Costa Menezes e Marcelo Costa Menezes, pelo apoio, amor, companheirismo, carinho e amizade irredutíveis e incondicionais. “O lugar onde a gente nasce, onde a gente é criado, as pessoas que a gente ama, a família... a gente vai ser sempre dali” (Cazuza).*
- *Ao meu marido Gustavo Aparecido Cornacini, que esteve ao meu lado, principalmente nos momentos cruciais, apoiando-me nas decisões, mesmo às mais difíceis. Dedico-lhe para agradecer por todo o incentivo, paciência, carinho e confiança, porque acreditou nos meus sonhos e principalmente por todo o seu amor.*
- *A minha filha, Bianca Menezes Cornacini, que chegou ao mundo. Dedico-lhe para agradecer por todo ensinamento de amor incondicional, e pela força no final desta caminhada. Você é minha vida!*

...AMO MUITO TODOS VOCÊS!!!!

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos

- *Aos pacientes do ambulatório de Hepatites Virais do HC-UNESP, pela paciência, pela admiração recíproca e, sem dúvida, pelas lições de vida que recebi em nossos encontros.*
- *Mais uma vez e sempre ao meu orientador, Prof. Dr. Carlos Antonio Caramori, de quem serei eterna orientanda, pela amizade, ensinamentos e porque me fez uma profissional mais capacitada, ensinado-me a compreender melhor as experiências nos últimos anos as quais tiveram significados em minha formação como pessoa e pesquisadora.*
- *Mais uma vez e sempre à minha co-orientadora, Prof^a Dr^a Maria Antonieta de Barros Leite Carvalhaes, de quem serei eterna orientanda, pela amizade, ensinamentos e porque me fez uma profissional mais capacitada. “Quando crescer, quero ser igual a você”*
- *Ao Dr. Giovanni Faria Silva, agradeço com muito carinho e respeito pelos momentos de sabedoria proporcionados ao vivenciarmos as experiências.*
- *Em especial à enfermeira do ambulatório de Hepatites Virais, Mari Nilce Peres Pereira, pela sua dedicação, disponibilidade, companheirismo e amizade nas experiências diárias*
- *Aos colaboradores do ambulatório de Hepatites Virais, Rodrigo e Cláudia, pela pronta disponibilidade para me auxiliar*
- *Ao Prof. Dr. Augusto Ferreira da Eira, pelo fornecimento das amostras do cogumelo, pelos ensinamentos, incentivo, paciência e credibilidade em mim.*
- *Aos secretários da seção de pós-graduação, principalmente à Ana Mengue, Regina e Natanael, pela atenção e educação ao fornecimento de informações durante o curso.*

- *Finalmente, não menos importantes, as minhas boas amigas **Erica Trevisam, Mara Cléia Trevisam e Daniela Biagioni**, por me darem a certeza de que a felicidade não existe sem bons amigos.*
- *À graduanda do Curso de Nutrição, **Iris Miranda** pelo auxílio na digitação dos dados de consumo alimentar.*
- *Às **peessoas** que me auxiliaram durante a realização deste estudo, as quais, involuntariamente, tenha me esquecido..*
- *Ao Conselho Nacional do Desenvolvimento Científico e Tecnológico – **CNPq** (processo 133407-2002-0), concedendo-me bolsa de estudos ao Doutorado, no período de março /2005 a fev/2009.*

MEUS SINCEROS AGRADECIMENTOS!!!!

EPÍGRAFE

“Sem sonhos as pedras do caminho se tornam montanhas, os pequenos problemas ficam insuperáveis, as perdas são insuportáveis, as decepções se transformam em golpes fatais e os desafios em fonte de medo. Liberte sua criatividade. Sonhe com as estrelas para poder pisar na Lua. Sonhe com a Lua, para poder pisar nas montanhas. Sonhe com as montanhas, para pisar sem medo nos vales das suas perdas e frustrações. Apesar dos nossos defeitos, precisamos enxergar que somos pérolas únicas no teatro da vida e entender que não existem pessoas de sucesso ou pessoas fracassadas. O que existe são pessoas que lutam pelos seus sonhos ou desistem deles” (Augusto Cury).

SUMÁRIO

Sumário

Lista de ilustrações	
Lista de tabelas	
Lista de quadros	
Lista de abreviaturas e siglas	
1 INTRODUÇÃO.....	23
1.1 Hepatite c- conceito, histórico, epidemiologia e história natural da hepatite.....	23
1.2 Tratamento da hepatite C.....	24
1.2.1 Tratamento medicamentoso: Interferon peguilado e Ribavirina.....	24
1.2.2 Efeitos adversos da terapia antiviral.....	26
1.2.2.1 Efeitos adversos do Interferon.....	27
1.2.2.2 Efeitos adversos da Ribavirina.....	28
1.3 Cuidados nutricionais na doença hepática pelo vírus da hepatite C.....	29
1.4 Fígado e estado nutricional.....	32
1.5 Estado nutricional e doença hepática pelo vírus da hepatite C.....	33
1.5.1 Desnutrição e doença hepática pelo vírus da hepatite C.....	33
1.5.2 Excesso de peso corporal e doença hepática pelo vírus da hepatite C.....	34
1.5.3 Avaliação nutricional e da composição corporal na doença hepática pelo vírus da hepatite C.....	35
1.6 Influência dos efeitos adversos do tratamento medicamentoso na doença hepática pelo vírus da hepatite C.....	36
1.7 Terapias complementares nas doenças hepáticas.....	37
1.7.1 Terapia complementar: cogumelo <i>Agaricus brasiliensis</i>	38
1.7.1.1 Farmacologia.....	39
1.7.1.2 Composição nutricional.....	39
1.7.1.3 Estudos clínicos.....	41
2 JUSTIFICATIVA	44
3 OBJETIVOS	46
3.1 Objetivo geral.....	46
3.2 Objetivo específico.....	46
4 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	48
5 INDIVÍDUOS E MÉTODOS.....	52

5.1 Indivíduos	52
5.2 Métodos.....	52
5.2.1 Seleção da amostra.....	52
5.2.2 Critérios para inclusão.....	53
5.2.3 Critérios para exclusão.....	53
5.2.4 Diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite C	53
5.2.5 Genotipagem do vírus da hepatite C.....	54
5.2.6 Tamanho da amostra.....	54
5.2.7 Descrição da intervenção dietética e monitoramento.....	54
5.2.7.1 Dieta.....	54
5.2.7.2 Introdução do <i>Agaricus brasiliensis</i> e placebo	55
5.2.7.3 Introdução do <i>Agaricus brasiliensis</i>	55
5.2.7.4 Introdução do placebo.....	56
6 VARIÁVEIS EM ESTUDO.....	56
6.1 Avaliação do estado nutricional.....	57
6.1.1 Antropometria.....	57
6.1.2 Composição corporal.....	58
6.1.3 Bioquímicos do estado nutricional.....	59
6.1.4 Consumo alimentar- Inquérito alimentar.....	60
6.2 Avaliação da frequência e intensidade dos efeitos adversos da terapia antiviral.....	61
6.3 Avaliação da resposta bioquímica hepática.....	62
6.4 Modelo da análise estatística.....	62
7 RESULTADOS.....	65
7.1 Características gerais dos indivíduos com hepatite C em uso de cogumelo <i>A. brasiliensis</i> (TCo + C) e placebo (TCo + P).....	67
7.2 Diagnóstico nutricional segundo IMC dos indivíduos com hepatite C em uso de cogumelo <i>A. brasiliensis</i> (TCo + C) e placebo (TCo + P).....	67
7.3 Avaliação nutricional dos indivíduos com hepatite C em uso de cogumelo <i>A. brasiliensis</i> (TCo + C) e placebo (TCo + P).....	68
7.3.1 Avaliação antropométrica e da composição corporal.....	68
7.3.2 Avaliação bioquímica do estado nutricional.....	72
7.3.3 Avaliação do consumo alimentar.....	74

7.4 Avaliação da frequência e da intensidade dos efeitos adversos do tratamento antiviral.....	76
7.5- Avaliação da resposta bioquímica hepática.....	81
8 DISCUSSÃO.....	84
9 CONCLUSÕES.....	99
10 REFERÊNCIAS.....	101
11 Resumo.....	122
12 Abstract.....	124
Apêndices.....	126
Anexos.....	137

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Lista de Ilustrações

Figura 1. Delineamento do estudo.....	50
Figura 2. Posição dos eletrodos durante a avaliação de impedância bioelétrica.....	59
Figura 3. Desfecho da inclusão.....	66

LISTA DE TABELAS

Lista de Tabelas

Tabela 1. Características gerais dos indivíduos dos grupos TCo + P e TCo + C.....	67
Tabela 2. Diagnóstico nutricional dos indivíduos dos grupos TCo + P e TCo + C nos momentos estudados.....	68
Tabela 3. Resultados descritivos referentes as comparações antropométricas entre os tratamentos e momentos de observações.....	69
Tabela 4. Resultados descritivos referentes as comparações de composição corporal entre os tratamentos e momentos de observações.....	70
Tabela 5. Resultados descritivos referentes as comparações de variáveis da impedância bioelétrica entre os tratamentos e momentos de observações.....	71
Tabela 6. Resultados descritivos referentes as comparações de variáveis bioquímicas do estado nutricional entre os tratamentos e momentos de observações.....	73
Tabela 7. Resultados descritivos referentes ao consumo alimentar de energia e macronutrientes entre os tratamentos e momentos de observações.....	74
Tabela 8. Resultados descritivos referentes ao consumo alimentar de micronutrientes entre os tratamentos e momentos de observações.....	75
Tabela 9. Resultados percentuais da frequência dos efeitos adversos advindos do tratamento medicamentoso (interferon peguilado e ribavirina) para hepatite C nos grupos TCo + P e TCo + C.....	76
Tabela 10. Intensidade (%) dos efeitos adversos advindos do tratamento medicamentoso (interferon peguilado e ribavirina) para hepatite C nos grupos TCo + P e TCo + C.....	79
Tabela 11. Resultados descritivos referentes as comparações de variáveis bioquímicas entre os tratamentos e momentos de observações.....	81

LISTA DE QUADROS

Lista de Quadros

Quadro 1a Efeitos adversos do Interferon peguilado (IFN-PEG).....	27
Quadro 1b Efeitos adversos da Ribavirina	28
Quadro 2 Estudos em uso de substâncias antioxidantes na hepatite C.....	31

LISTA DE ABREVIATURAS

Lista de abreviaturas

- VHA.** Vírus da hepatite A
- VHB.** Vírus da hepatite B
- VHC.** Vírus da hepatite C
- HC.** Hepatite C
- IFN.** Interferon
- IFN PEG.** Interferon peguilado
- RIB.** Ribavirina
- RS.** Resposta sustentada
- ALT-TGP.** Transaminase glutâmico pirúvica
- AST- TGO.** Transaminase glutâmico oxalacética
- DHC.** Doença hepática crônica
- MGC.** Massa de gordura do corpo
- MMC.** Massa magra do corpo
- ACT.** Água corporal total
- TC.** Terapia (s) complementar (es)
- Ab.** *Agaricus brasiliensis*
- R.** Resistência
- Xc.** Reatância
- Af.** Ângulo de fase
- TCo.** Tratamento convencional
- P.** Placebo
- C.** Cogumelo
- IMC.** Índice de massa corporal
- IMCM.** Índice de massa corporal magra
- IMCG.** Índice de massa corporal gorda
- P.** Peso corporal
- E.** Estatura
- DCT.** Dobra cutânea tricipital
- CB.** Circunferência do braço
- CMB.** Circunferência muscular do braço

AMB. Área muscular do braço

CC. Circunferência da cintura

Kcal. Quilocaloria (s)

BIA. Impedância bioelétrica

INTRODUÇÃO

1 Introdução

1.1 Hepatite C: conceito, histórico, epidemiologia e história natural da hepatite

O fígado é acometido de doenças causadas por diversos agentes etiológicos. Uma delas é a hepatite. Desta, a mais comum é a viral.

A hepatite viral é uma doença sistêmica que causa inflamação no fígado. Os agentes mais comuns da hepatite são: VHA (vírus da hepatite A), VHB (vírus da hepatite B) e VHC (vírus da hepatite C), porém, outros vírus podem causar hepatite. Atualmente, a hepatite C é um dos relevantes problemas de saúde pública (Focaccia *et al.*, 2003; NHI, 2002).

O VHC foi identificado em 1989 por Choo e colaboradores., ao colherem amostras plasmáticas de chipanzés infectados experimentalmente com soros de pacientes portadores de hepatite crônica não-A e não-B (Choo et al., 1989).

O genoma do VHC que pertence ao gênero *Heparnavírus* e à família *Flaviviridae* (Choo *et al.*, 1989; 1991), é constituído por uma molécula de RNA de cadeia simples e polaridade positiva, contendo, aproximadamente, 10.000 nucleotídeos.

A seqüência genômica do VHC é variável. No Brasil, é agrupada em seis genótipos, sendo os mais freqüentes 1, 2 e 3 (Fonseca, 1999). Atualmente, o genótipo 1 do VHC é o prevalente e corresponde a, aproximadamente, 60-80% das infecções por este vírus (NIH, 2002).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 200 milhões (3%) de pessoas no Mundo sejam portadoras de infecção crônica pelo VHC e, aproximadamente, 3-4 milhões contraíam a infecção a cada ano (WHO, 1997, 2000, 2005). A prevalência do VHC na população da cidade de São Paulo era de 1,4% (Focaccia *et al.*, 1998), enquanto a OMS estimava prevalência global de 1,7% para o continente americano (WHO, 2000).

A principal via de transmissão do VHC é a parenteral. O uso de drogas ilícitas injetáveis contribui como principal fator de risco para os novos casos de contaminação (Wasley e Alter, 2000; Re e Kostman, 2005).

O VHC promove lesão hepática progressiva, insidiosa e silenciosa na maioria das pessoas infectadas. Cerca de 20-30% dos portadores crônicos, progridem para a cirrose hepática após 25 a 30 anos de infecção. Instalada a cirrose, o paciente apresenta risco de 1-2% ao ano de evoluir para carcinoma hepatocelular (Cantilena - Conry *et al.*, 1996; Alter e Seef, 2000; Zeuzem *et al.*, 2001; Lauer e Walker, 2001; Irving, 2002; Seef, 2002, NIH, 2002).

1.2 Tratamento da hepatite

1.2.1 Tratamento medicamentoso: Interferon peguilado e Ribavirina

O tratamento medicamentoso para hepatite C (HC) tem como objetivo primário a supressão sustentada da replicação viral (Booth *et al.*, 2001; NIH, 2002; Strader *et al.*, 2004), a redução da inflamação e da fibrose hepática e a redução na progressão para cirrose hepática e hepatocarcinoma (Yoshida *et al.*, 2002; Poynard *et al.*, 2002; Imazeki *et al.*, 2003).

Até meados de 1990, a única medicação disponível para o tratamento do VHC era o interferon alfa, envolvido no metabolismo celular, atuando no aumento no grau de saturação e de diminuição subsequente da fluidez de membrana, impedindo a replicação viral (WHO, 2000; Brasil, 2002). Contudo, após 48 semanas do tratamento supracitado, a “negativação” do RNA do VHC era observada em apenas 5-20% dos pacientes.

Esse resultado da monoterapia com interferon estimulou a realização de estudos com terapia combinada da associação do interferon alfa com ribavirina (Strauss, 2001). O tratamento progrediu consideravelmente, modificando a história natural da doença, diminuindo a chance de evolução para cirrose ou carcinoma hepático e melhorando a eficácia terapêutica, reduzindo em mais de 50% o número de recidiva pós-tratamento (Poynard *et al.*, 1998; Conte, 2000).

Recentemente, uma nova terapêutica, como as interferonas peguiladas (ligados à molécula de polietilenoglicol-PEG) α -2a e α -2b, foi desenvolvida com melhor desempenho terapêutico em relação à terapia combinada IFN alfa/ribavirina (Coelho, 2001). Há dois tipos de interferon peguilado disponíveis

para serem comercializados e utilizados clinicamente: Interferon [alfa]-2a (Pegasys®) e Interferon [alfa]-2b (Pegintron®), os quais possuem diferentes propriedades químicas e farmacocinéticas (Karnam e Reddy, 2003).

O interferon peguilado (IFN-PEG) em combinação com Ribavirina (RIB) é a terapia mais efetiva no tratamento para a HC (NIH, 2002), produzindo resposta sustentada (RS) em 54-63% dos pacientes com genótipo 1, em 75-80% com genótipo 2 e 3 (Manns *et al.*, 2001; Fried *et al.*, 2002; Hadziyannis *et al.*, 2004) e em 60-65% com genótipo 4 (Kamal *et al.*, 2005).

A recomendação atual ao tratamento para HC envolve 24 semanas consecutivas de associação de IFN-PEG alfa 2a ou 2b e RIB em genótipos 2 e 3, e 48 semanas para genótipo 1 e 4 (Strader *et al.*, 2004). A dose do IFN-PEG alfa 2a é fixa (180µg/semana) e a do IFN-PEG alfa 2b é baseado no peso corporal (1,5µg/kg/semana) (Manns *et al.*, 2001). A RB é prescrita de acordo com o peso corporal para genótipo 1 (1000mg/dia < 75kg e 1200mg/dia ≥ 75kg), ao passo que 800mg são suficientes para genótipo 2 e 3 sem relação com o peso corporal (Hadziyannis *et al.*, 2004).

Os inibidores de protease já utilizados no tratamento da imunodeficiência adquirida (HIV) podem ser uma nova proposta para o tratamento do VHC. Lin *et al.*, 2004, demonstraram que o inibidor de protease NS3-4A e o interferon alfa inibem, sinergicamente, a replicação viral e facilitam o clareamento do RNA viral. Esses resultados são interessantes e a uso dos inibidores de proteases em humanos com VHC é aguardado.

1.2.2 Efeitos adversos da terapia antiviral

Atualmente, o sucesso da terapia em pacientes virgens de tratamento varia de 55 a 95%, dependendo do genótipo, da carga viral e também da adesão (Manns *et al.*, 2001; Hadziyannis *et al.*, 2004). O seguimento ao tratamento antiviral é um desafio devido ao número e a intensidade dos efeitos adversos induzidos pelos medicamentos antivirais, sendo este um dos mais

importantes fatores associados ao sucesso terapêutico (Mc Hutchison *et al.*, 2002).

Os efeitos adversos associados à terapêutica com IFN e RIB são múltiplos e freqüentes, o que implica em adequada vigilância clínica, laboratorial e nutricional, principalmente nas primeiras semanas do tratamento (Brasil, 2002).

A caracterização dos efeitos adversos são variáveis, não sendo possível prever a incidência ou a intensidade destes. Sua presença pode diminuir a aderência à terapia, resultando em modificação na dose prescrita ou até mesmo em suspensão do tratamento medicamentoso, influenciando, negativamente, na resposta virológica sustentada (Jenkins, 2001; Strauss, 2001; Herrine, 2002, Mulhall *et al.*, 2005; Manns *et al.*, 2006; Borg e Isenberg, 2007).

Assim, é fundamental reduzir os efeitos adversos da terapia medicamentosa em indivíduos com HC, a fim de motivar e aumentar a adesão ao tratamento, otimizando a resposta virológica sustentada, especialmente no genótipo 1 (Manns *et al.*, 2006).

O acompanhamento em equipe multidisciplinar, envolvendo médico hepatologista, psiquiatra, psicólogo, nutricionista, enfermeiro e farmacêutico, é fundamental para minimizar os efeitos adversos e as complicações decorrentes das drogas antivirais e da infecção (Re e Kostman, 2005).

1.2.2.1 Efeitos adversos do interferon peguilado (IFN-PEG) (Quadro 1a)

O IFN promove depressão da medula óssea com redução na produção de granulócitos, trombócitos, plaquetas e neutrófilos (Shiffman *et al.*, 1998; Van Thiel *et al.*, 1995, Collantes e Younossi, 2005; Kowdley *et al.*, 2005) sendo a neutropenia uma das principais razões para alteração da dose dos medicamentos, associada ao aumento das infecções bacterianas (Soza *et al.*, 2002).

Geralmente, os sintomas da síndrome gripal ocorrem nas primeiras semanas do tratamento e regredem em longo prazo. Como sintomas há febre, calafrios, dor de cabeça, artralgia e mialgia (Brasil, 2002; Manns *et al.*, 2006).

Sintomas neuropsiquiátricos, tais como irritabilidade, fadiga severa e apatia são freqüentes durante o tratamento (Russo *et al.*, 2005; Manns *et al.*, 2006), gerando sérios problemas ao relacionamento familiar. Depressão severa é comumente observada (Janssen, 1994; Scalori *et al.*, 2000; Bonaccorso *et al.*, 2002; Asnis e Garza, 2006, Horsmans, 2006) e suicídios ou tentativas de suicídio foram relatados (Dieperink *et al.*, 2000).

Dentre as anormalidades auto-imunes, a tireoidite é a mais freqüente, podendo ser sintomática ou subclínica. Ela tem sido relatada em 2,5 a 45% dos indivíduos (Huang *et al.*, 2001), sendo hipotireoidismo o mais comum (Tran, 2007).

Pacientes com asma e/ou doença pulmonar obstrutiva crônica prévia ao tratamento podem apresentar estas condições exacerbadas. Em menor incidência pode ocorrer pneumonia, pneumonia intersticial, hipertensão pulmonar e fibrose pulmonar (Moorman *et al.*, 2005).

A cardiomiopatia é uma complicação rara, entretanto, Condata *et al.* (2006), descreveram um caso de cardiomiopatia fatal em paciente com a infecção pelo VHC durante tratamento com IFN-PEG e RIB.

Kartal *et al.* (2007), relataram ocorrência de alopecia universal, e Hurst e Mauro (2005) descreveram casos de sarcoidose. Outras alterações podem incluir descoloração (Fleming e McKie, 1996) e fraqueza no cabelo (Bessis *et al.*, 2002).

São freqüentes os relatos de ressecamento nos olhos em intensidade moderada e reversível, mudanças no dinamismo e no esquadro da superfície dos olhos; as quais persistem seis meses após término do tratamento (Huang *et al.*, 2005).

Há semelhança no tipo e incidência de efeitos adversos durante tratamento antiviral, seja com IFN-PEG 2 a ou 2 b (Hagan *et al.*; 2003)

1.2.2.2 Efeitos adversos da Ribavirina (Quadro 1 b)

O principal efeito adverso da RIB é a anemia hemolítica (Chang *et al.*, 2002; Prostan *et al.*, 2003; Kris, 2005; Adamek *et al.*, 2004), podendo resultar em redução da dose ou suspensão do uso, afetando negativamente a taxa de resposta virológica sustentada, especialmente em pacientes com HC e genótipo 1 (Manns *et al.*, 2001).

Quadro 1 - Efeitos adversos do interferon peguilado e ribavirina.

a - Interferon	
<ul style="list-style-type: none">• Sintomas gripais: febre, mal estar, mialgias, artralguas, cefaléia.• Mielossupressão dose-dependente: neutropenia, plaquetopenia, anemia (leve).• Alterações gastrointestinais: náuseas, diarréia.• Sintomas neuro-psiquiátricos: cansaço, irritabilidade, alterações de comportamento, instabilidade emocional, depressão, tendência suicida.• Ataxia, parestesias e neuropatias (muito raros).• Alterações endócrinas e imunológicas: diabetes mellitus, hiper ou hipotireoidismo, hepatite auto-imune, artrite reumatóide, anemia hemolítica auto-imune, púrpura trombocitopênica (raro).	<ul style="list-style-type: none">• Alterações dermatológicas: queda de cabelo e rash cutâneo. Líquen plano e psoríase (raros).• Efeitos eventuais sobre outros órgãos/sistemas:• Cardiovasculares: arritmias, isquemia, cardiomiopatias.• Renais: nefrite intersticial, síndrome nefrótica e insuficiência renal aguda.• Pulmonares: pneumonite, dispnéias, febre e hipoxemia.• Oftalmológicos: alterações na retina, hemorragias e isquemia.• Auditivos: diminuição temporária auditiva.
b - Ribavirina	
<ul style="list-style-type: none">• Anemia hemolítica dose dependente.• Efeitos não específicos de leve intensidade: fadiga, cefaléia, vertigens, insônia, depressão, congestão nasal, faringite, tosse e prurido.	<ul style="list-style-type: none">• Exacerbação de alterações cardiovasculares pela anemia.• Abortos ou má formação congênita em casos de gravidez (teratogênica).

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria nº863, 4 nov. 2002. Formulário clínico e diretrizes terapêuticas [acesso em março de 2003 15]. Available from: <http://dtr2001.saúde.gov.br/sas/>

1.3 Cuidados nutricionais na hepatite C

Os cuidados nutricionais para os pacientes com HC visam a manter o estado nutricional adequado, prevenir ou tratar a desnutrição ou excesso de

peso corporal e as deficiências nutricionais específicas (Dietitians of Canada, 2003).

Parolin *et al.* (2002) enfatizam que a nutrição representa um dos fatores de maior relevância nas doenças do fígado, devendo ser considerada adjuvante imprescindível às opções terapêuticas disponíveis à clínica, independente da etiologia (Marsano *et al.*, 2002; Sargent, 2006). A nutrição adequada é considerada indicador de prognóstico (Lautz *et al.*, 1992), associando-se com melhora da função hepática e da sobrevida (Mendenhall *et al.*, 1993).

Embora, já bastante ressaltada a importância da nutrição na doença hepática, poucos trabalhos investigam a relação entre a nutrição e a doença hepática por VHC na fase inicial e durante o tratamento antiviral.

Pacientes com HC pré-cirróticos, em fase compensada, não necessitam de modificações dietéticas específicas, exceto quando a doença está avançada ou outras comorbidades associadas (Dietitians of Canada, 2003).

A dieta saudável é conhecida como importante componente na redução dos riscos para desenvolver uma variedade de doenças crônicas (Food Nutrition Board, 2002). Ela é parte do tratamento global da HC e pode melhorar a resposta ao tratamento e aos efeitos adversos da terapia medicamentosa, como também a capacidade física e funcional, a reparação e cicatrização hepática, o sistema imunológico e auxiliar na manutenção do balanço de líquidos e eletrólitos (Wendland, 2001; Dietitians of Canada, 2003).

Indivíduos com HC devem consumir alimentos de todos os grupos alimentares, com ingestão energética, protéica, lipídica e de vitaminas e minerais adequados às suas necessidades (Mc Cullough *et al.*, 1998).

É evidente que o enfoque nos cuidados nutricionais em HC visa à alimentação saudável, mas nas pesquisas especulam-se sobre situações e nutrientes que devem ser observados em todas as fases da doença.

O ferro vem recebendo destaque nos estudos em HC. A sobrecarga hepática de ferro dietético promove progressão da lesão hepática (Basset *et al.*, 1999; Tandon *et al.*, 2000) pela ativação das células estreladas (Martinelli *et al.*, 2004), podendo atuar, sinergicamente, com o VHC no desenvolvimento da

fibrose hepática (Rigamonti *et al.*, 2002), influenciando negativamente na resposta ao tratamento pelo IFN. Ainda, o ferro é co-fator na produção de espécies reativas de oxigênio, as quais podem potencializar a fibrogênese. O mecanismo de deposição deste mineral no fígado ainda não está esclarecido (Tavill e Quadri, 2004) em indivíduos com HC.

Assim, a restrição dietética de ferro pode ser coadjuvante na terapia dos pacientes portadores da HC (Tandon *et al.*, 2000; Iwasa *et al.*, 2002; Iwasa *et al.*, 2004). A dieta restrita em ferro resulta em redução da ferritina sérica, de aminotransferase e pode retardar o desenvolvimento da cirrose hepática e hepatocarcinoma (Iwasa *et al.*, 2002; Iwasa *et al.*, 2004).

Dado que o estresse oxidativo contribui para o início e a progressão da lesão hepática (Medina e Moreno-Otero, 2005) e para a carcinogênese (Lieber, 1997), nutrientes antioxidantes podem ter papel importante na terapia da HC.

Na HC, a ocorrência de estresse oxidativo e redução de micronutrientes antioxidantes (retinol, β -caroteno, licopeno) séricos e do tecido hepático e diminuição nos níveis séricos de selênio, glutatona e glutatona peroxidase (Yadad *et al.*, 2002, Czuczejko *et al.*, 2003) correlacionam-se com a progressão da fibrogênese (Romero *et al.*, 1998, Yadad *et al.*, 2002).

Então, Jain *et al.* (2002) e Melhem *et al.* (2005) ressaltam a relevância, a segurança e a eficácia da terapia antioxidante como coadjuvante ao tratamento da HC (Quadro 2). No Quadro 2 apresenta-se estudos em uso de substâncias antioxidantes em pacientes com hepatite C.

Quadro 2 - Estudos em uso de substâncias antioxidantes na hepatite C.

Pacientes	Período	Substâncias antioxidantes	Desfecho
Pacientes com HC	20 semanas	Sete tipos de antioxidantes (α -tocoferol, L-glutathiona, ácido lipóico, ácido ascórbico, silimarina, schisandra e glycyrhizin)	Melhoras nos valores de aminotransferase, da carga viral, da histologia e da qualidade de vida (Melhem <i>et al.</i> , 2005).
Pacientes com HC	24 semanas	Vitamina C (500mg/dia), vitamina E (945UI/dia) e selênio (200 μ g/dia)	Redução no estresse oxidativo, com ausência na redução das aminotransferases, carga viral e marcadores oxidativos (Groenbaek <i>et al.</i> , 2006).
Pacientes com HC em tratamento antiviral	12 semanas	Alimento funcional baseado em tomate, contendo (licopeno, luteína, β caroteno, quercetina e vitamina E)	Melhoras na gravidade da anemia e da tolerância ao tratamento medicamentoso (Morisco <i>et al.</i> , 2004).
Pacientes com HC em tratamento antiviral	8 semanas	Vitamina E (500mg/dia) e vitamina C (750mg/dia)	Menor redução do ácido eicosapentaenóico em fosfolípidos, potencializando a taxa de resposta referente ao tratamento medicamentoso (Murakami <i>et al.</i> , 2006).
Pacientes com HC em tratamento antiviral	12 semanas	Vitamina E (500mg/dia).	Aumento significativo de ácidos graxos poliinsaturados em fosfolípidos dos eritrócitos com redução da ALT, minimizando a progressão da doença (OTA <i>et al.</i> , 2004).
Pacientes com doença hepática alcoólica	12 semanas	Componentes do café preto (ainda não elucidados)	Redução da lesão nos hepatócitos (Klatsky <i>et al.</i> , 2006)

A ingestão alimentar influencia no perfil de ácidos graxos plasmáticos, sendo que a deficiência de ácido aracdônico (AA) relaciona-se com a elevação de transaminase glutâmico-pirúvica (ALT), além de potencializar a peroxidação lipídica e a progressão da fibrogênese em indivíduos com HC (Okita *et al.*, 2002, Okita *et al.*, 2003).

Atualmente, há novas discussões na literatura científica visando outros nutrientes.

Durante seis meses, Malaguarnena *et al.* (2002) investigaram a influência da ingestão de L-carnitina (2g/dia) em pacientes com HC e tratamento antiviral. Houve redução nos efeitos adversos como fadiga e

mialgia, e melhora da qualidade de vida, com ausência de efeito na carga viral e histologia hepática.

O uso de probiótico (450 bilhões contendo 8 cepas de lactobacilus) durante 120 dias em pacientes com HC, foi investigado, resultando em redução nos níveis de S-nitrosotiois e da lesão hepática, ressaltando que a modulação da microbiota intestinal pode ser adjuvante no tratamento da doença hepática pelo VHC (Loguercio *et al.*, 2005).

Pesquisadores japoneses constataram que concentrações do stevioside, um componente extraído da stévia, promovem inibição na replicação do VHC, efeito demonstrado ao se empregar a solução diluída (1 em 1.000), concluindo que o stevioside pode ser um agente antiviral adjuvante ao tratamento da H C concomitante ao IFN e RIB (Yuasa *et al.*, 2008).

Em síntese, a alimentação saudável deve ser a meta do cuidado nutricional de pacientes com HC, na presença ou não de cirrose hepática, no pré, durante ou pós-tratamento antiviral (Dietitians of Canada, 2003). No entanto, alguns nutrientes podem ter papel relevante na terapia da HC. No que concerne à suplementação de antioxidantes, uso de L-carnitina e de probióticos parecem ter efeitos positivos.

1.4 Fígado e estado nutricional

O fígado influencia o estado nutricional por meio do metabolismo intermediário dos macronutrientes (proteínas, carboidratos e lipídeos), bem como de micronutrientes (vitaminas e minerais) e sais biliares, e no fornecimento destes para outros tecidos (Plauth *et al.*, 1997; Mc Cullough *et al.*, 1998; Lieber, 2003).

A síntese de proteínas sanguíneas (albumina, transferrina, pré-albumina e protrombina), a secreção da bile, o metabolismo de toxinas (álcool, drogas, bilirrubinas e amônia) e o controle da liberação de nutrientes entre compartimentos corporais durante o jejum são funções do fígado (Lieber, 2003).

1.5 Estado nutricional e doença hepática crônica pelo vírus da hepatite C

O impacto da hepatite C sobre o estado nutricional tem variado.

Comparando o estado nutricional, em indivíduos com VHC e VHB, pelo método antropométrico, Kullig *et al.* (1996) observaram maior depleção de gordura corporal na HC.

Carreira (2004) e Menezes (2005) estudando o estado nutricional em pacientes com HC, utilizando métodos antropométricos e bioquímicos, mostraram preservação dos parâmetros nutricionais de estimativa de massa muscular e gordurosa e revelaram a presença de excesso de peso corporal.

1.5.1 Desnutrição e doença hepática crônica pelo vírus da hepatite C

A associação entre DHC, especialmente a cirrose, e desnutrição é antiga, clara e relevante, entretanto, poucos estudos têm contribuído para esclarecer a possível relação entre o estado nutricional e o curso da DHC provocada pelo VHC (Merli *et al.*, 1994; Carvalho e Parise, 1996; Wendland, 2001) e sua associação com os efeitos adversos da terapia antiviral.

A natureza e a localização da infecção permitem que o VHC infecte e destrua o tecido hepático gradualmente. Assim, a lesão hepática e as deficiências nutricionais não estão claras no estágio inicial desta patologia (NIH, 1997, 2002, Dietitians of Canada, 2003). Em cirróticos Child A de etiologia alcoólica, Dichi *et al.* (1991) revelaram desnutrição protéica já na fase inicial da doença.

A prevalência de desnutrição protéico energética em cirróticos é alta, atingindo 57 a 100%, segundo a etiologia e a evolução da doença (Dichi *et al.*, 1991; Caregaro *et al.*, 1996, Alberino *et al.*, 2001; Roongpisuthipong *et al.*, 2001; Dichi *et al.*, 2001; Merli *et al.*, 2002; Leitão *et al.*, 2003; Campillo *et al.*, 2003; Alvares–Silva *et al.*, 2005; Carvalho e Parise, 2006)

No entanto, pacientes com HC, em fase compensada, sem tratamento antiviral e ainda sem complicações clínicas apresentam estado nutricional preservado com forte tendência ao excesso de peso corporal (Dietitians of Canada, 2003; Carreira *et al.*, 2004).

Embora a desnutrição seja prevalente em pacientes com doença hepática crônica avançada de todas as etiologias, existem poucos trabalhos que demonstram criteriosamente a relação do VHC com piora do estado nutricional.

1.5.2 Excesso de peso corporal e doença hepática crônica pelo vírus da hepatite C

Alguns pacientes com DHC apresentam-se obesos, revelando que as alterações na composição corporal podem ser variadas (Matos *et al.*, 2002). A prevalência de obesidade em DHC oscila entre 21-28% (Sawyer *et al.*, 1999; Nair *et al.*, 2002).

Existe um paradoxo quanto ao estado nutricional dos pacientes com HC. O excesso de peso corporal esteve presente em 51% dos 5 mil infectados com VHC no Brasil, superando dados populacionais de excesso de peso corporal revelados por Monteiro e Conde (1999) para a população brasileira (Foccacia *et al.*, 2004).

O excesso de peso corporal gera impacto negativo na doença hepática pelo VHC, sendo fator de risco independente para progressão da fibrose hepática (Clouston *et al.*, 2002) e para esteatose (Hickman *et al.*, 2004), com forte correlação ao índice de massa corporal (Hourigan *et al.*, 1999), adiposidade visceral (Adinolfi *et al.*, 2001) e piora da taxa de resposta à terapia antiviral (Bressler *et al.*, 2003).

O risco para progressão da fibrose hepática e aumento das aminotransferases tem sido associado ao excesso de peso corporal na HC (Hickman *et al.*, 2002).

Hickman *et al.* (2003) e Fartox *et al.* (2005); investigando pacientes obesos não diabéticos com HC, observaram associação da hiperinsulinemia e o aumento da leptina sérica com agravamento da fibrose hepática (Crespo *et al.*, 2002).

Assim, as estratégias de intervenção visando à redução do peso corporal de obesos com HC, além de melhorar a qualidade de vida deles, reduz enzimas hepáticas, melhora a resistência à insulina, a esteatose e a fibrose hepática (Hickman *et al.*, 2004).

1.5.3. Avaliação nutricional e da composição corporal na doença hepática crônica pelo vírus da hepatite C

A adequada avaliação do estado nutricional dos pacientes hepatopatas crônicos permite diagnosticar, precocemente, os distúrbios nutricionais, a fim de promover medidas de correção capazes de melhorar o prognóstico, especialmente quando se apresentam na fase avançada da doença (Parolin *et al.*, 2002).

A avaliação do estado nutricional nos pacientes com doença hepática crônica (DHC) de qualquer etiologia é um desafio para a equipe multidisciplinar em decorrência das complicações provenientes da fase evolutiva da doença, gerando limitação dos métodos usuais (Ritter e Gazzola, 2006).

A avaliação nutricional objetiva, com antropometria, nem sempre permite caracterizar de modo adequado as alterações da composição do corpo que ocorrem em pacientes com DHC e desnutrição ou excesso de peso corporal. Heymsfield *et al.* (1991) descrevem que o modelo mais simples de composição corporal é o que assume que o corpo é constituído de dois compartimentos: um deles correspondente à gordura do corpo (massa de gordura do corpo - MGC) e o outro, correspondente aos tecidos desprovidos de gordura ou massa magra do corpo (MMC).

Visando estimar os compartimentos corporais, vem sendo utilizada a impedância bioelétrica (BIA) (Lukaski, 1986; Kyle *et al.*, 2002 a e b). Esta

técnica permite analisar o corpo como sendo constituído de dois compartimentos (MMC e MG).

Em função de a gordura corporal funcionar como reserva de energia, as medidas da MMC e da MG figuram como excelente indicador de estado nutricional, pois a depleção dos mesmos indica desnutrição.

As alterações nos principais compartimentos corporais são visíveis na DHC, evidenciado principalmente pelo aumento na água corporal total (ACT) (especialmente extracelular) e diminuição da MMC e MG.

Em pacientes cirróticos com ascite ou retenção hídrica, o uso de qualquer técnica é limitado, principalmente a BIA, em função das alterações na distribuição da água intracelular e extracelular (Lehnert *et al.*, 2001; Kyle *et al.*, 2004).

Em estudo conduzido por Figueiredo *et al.* (2005), 69 pacientes tiveram sua massa celular corporal (MCC) medida através da técnica de diluição isotópica, para estimar a água intracelular, bem como a gordura corporal. Estes resultados foram comparados com as técnicas de avaliação nutricional tradicionais (ANSG, DCT, CB, CMB, teste laboratoriais, absortímetro de dupla energia de raios-X e dinamometria). Foi encontrada pouca relação entre as medidas de MCC e as encontradas pelos métodos tradicionais. Apenas o dinamômetro e a CMB se mostraram sensíveis na detecção de perdas de MCC nesses pacientes. Houve perda significativa de gordura nos estágios iniciais da doença (Child A) e acelerada perda de massa celular nos estágios mais avançados (Child B e C).

1.6 Influência dos efeitos adversos da terapia antiviral no estado nutricional na doença hepática crônica pelo vírus da hepatite C.

A terapia antiviral pode resultar em efeitos adversos que, levam à redução na ingestão alimentar e contribuem de maneira importante para aumentar o risco de desnutrição e/ou deficiências nutricionais específicas (Leone, 2002).

A hiporexia ocorre em função da disgeusia, do sabor metálico, das náuseas e vômitos (Flamn *et al.*, 2003).

Há necessidade de prescrição dos suplementos nutricionais hipercalóricos, hiperprotéicos, adequados em vitaminas e minerais, particularmente quando há náuseas e vômitos. Além disso, o aumento no consumo de líquidos torna-se relevante, pois a terapia com IFN, pode resultar em desidratação (Everson e Weinberg, 1999; Leone, 2002).

A capacidade funcional também é reduzida durante o tratamento antiviral, principalmente pela fadiga, podendo o hipermetabolismo contribuir para este quadro (Piche *et al.*, 2002).

1.7 Terapias complementares nas doenças hepáticas

As terapias complementares (TC) são definidas como práticas de cuidados de saúde que não fazem parte da medicina convencional (Strader *et al.*, 2002).

Os indivíduos com HC buscam, entre outras alternativas, a associação das TC ao tratamento convencional em função dos efeitos adversos da terapia antiviral tradicional, do comprometimento do estado nutricional e, principalmente, por falha no tratamento com as drogas antivirais (Seeff *et al.*, 2001, Dietitians of Canada, 2003). Nos Estados Unidos, 39% dos indivíduos com doença hepática crônica usam TC (Seeff *et al.*, 2001).

No entanto, o uso das TC, freqüentemente ocorre sem a recomendação ou conhecimento de seus médicos (Hodges e Kam, 2002).

Os produtos naturais são bem aceitos como medicamentos por causa da crença de que poucos apresentam efeitos adversos. No entanto, o conhecimento dos benefícios potenciais ou influências adversas desses produtos naturais é fundamental para assegurar a saúde pública e impedir a expansão de panacéias sem significado terapêutico.

As TC incluem a utilização de ervas medicinais, homeopatia, cogumelos e polivitamínicos, os quais são propagados na mídia sem muitas comprovações

científicas de eficácia. Estas TC visam complementar a busca pela melhoria da qualidade de vida e a tentativa de recuperação funcional do indivíduo (Seeff *et al.*, 2001; Strader *et al.*, 2002).

Não há registros científicos que confirmem a eliminação do VHC com a aplicação das TC. Neste ponto, todos os tratamentos são experimentais (Seeff *et al.*, 2001; Dietitians of Canada, 2003).

1.7.1. Terapias complementares: cogumelo *Agaricus brasiliensis*

Os cogumelos têm sido largamente utilizados pelas suas propriedades nutricionais e medicinais (Cochran, 1978; Chang, 1996). O *Agaricus brasiliensis* (Ab), conhecido popularmente como “Cogumelo do Sol”® (denominação com marca registrada no INPI – Instituto Nacional de Propriedade Industrial sob Processo nº 818484063), desperta interesse em função de conter compostos bioativos, sendo freqüentemente comercializado como suplemento alimentar, alimento funcional e nutracêutico (Zeisel, 1999, Wasser e Weis, 1999). É considerado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária como um alimento (Anvisa, 2003).

Eles são fungos conhecidos desde a antiguidade, quando o homem os utilizava como alimento ou medicamento. No entanto, na natureza, existem centenas de espécies de cogumelos, sendo algumas venenosas, outras alucinógenas e, ainda, as que possuem propriedades medicinais curativas e até afrodisíacas (Mattila *et al.*, 2000; Mattila *et al.*, 2001; Delmanto, 2001; Manzi *et al.*, 2001; Mau *et al.*, 2001)

O Ab é originário do Brasil, especificamente da Mata Atlântica do Sul do estado de São Paulo (região Sudeste). Foi descoberto casualmente em Tapiraí, região de Piedade – SP, e levado para o Japão nos anos de 1970, onde é conhecido popularmente como “Himematsutake” ou “Kawariharatake”. Lá foi cultivado artificialmente e iniciados os estudos de seus prováveis efeitos medicinais no “Iwade Mushroom Institute”, em Mie (Delmanto, 2001).

O Ab estava sendo incluído na Seção Arvensis do Subgênero *Agaricus* (segundo Heinemann, 1993). Recentemente, Wasser *et al.* (2002) propuseram colocá-lo no Subgênero *Flavoagaricus* e Seção Majores, em função das diferenças entre o senso Heinem (exsicatas de Piedade, SP, Brasil) e o senso

Murr (exsicatas da Flórida, USA). Assim, há proposta de uma nova espécie *A. brasilienses* para representar o *A. blazei* (Murr.) ss. Heinem (Eira, 2003).

Este cogumelo é desidratado e comercializado na forma de pó ou fatiado, e seu uso é indicado como suplemento nutricional muito apreciado e largamente vendido nas lojas de produtos naturais e eventualmente, como “nutracêutico”, uma vez que suas propriedades medicinais ainda não foram documentadas (Braga *et al.*, 1998; Borchers *et al.*, 1999; Delmanto, 2001).

1.7.1.1 Farmacologia do *Agaricus brasiliensis*

Pesquisas bem documentadas sobre fungos *Agaricus* têm levado ao isolamento e à caracterização bioquímica de várias substâncias farmacologicamente ativas neles contidas, entre elas beta-glucanas, ergosterol, terpenos, arginina, lecitina e outros aminoácidos considerados imunomoduladores. No entanto, o mecanismo de ação dos fungos ainda não está completamente elucidado (Ito e Kimura, 1986; Mizuno, 1995, Novaes e Fortes, 2005).

1.7.1.2 Composição nutricional do *Agaricus brasiliensis*

O valor nutritivo do *Agaricus brasiliensis* é largamente comprovado (Alofe *et al.*, 1996; Matilla *et al.*, 2001; Mdachi *et al.*, 2004), mas ainda há pouco conhecimento da composição nutricional de suas linhagens específicas (Furlani e Godoy, 2007).

Menezes *et al.* (2008) revelaram que a mistura de diferentes linhagens do Ab (97/11, 99/28, 99/25 e 99/30) apresenta boa fonte de macro e micronutrientes e que a linhagem 99/30 foi a mais homogênea quanto à composição nutricional e mais correlacionada com a mistura de cogumelos (carboidratos, lipídios, umidade e energia), podendo representar, desta forma, o isolado com melhor equilíbrio de nutrientes.

A composição nutricional dos cogumelos varia conforme a espécie. Os cogumelos apresentam 85 a 90% de água, sendo os 10% restantes constituídos de 10 a 40% de proteínas. Dentre elas, os aminoácidos essenciais (Mdachi *et al.*, 2004), 2 a 8% de gorduras, incluindo fosfolipídeos, ésteres, mono, di e triglicerídeos, ácidos graxos livres, (Smith *et al.*, 2000), 38 a 80% de carboidratos, 4 a 20% de fibras e, 5 a 7% de resíduos totais. Eles são ricos em vitaminas, tais como niacina (49,2mg%), tiamina (0,3mg%), riboflavina (3,2mg%), vitamina K (2,97%), ácido fólico, tocoferol (vitamina E), ergosterol (vitamina D) (0,1 - 0,2%) e em minerais, como potássio, cálcio, fósforo, magnésio, zinco, ferro, cobre, selênio e cádmio (Breene, 1990; Alofe *et al.*, 1996; Borchers *et al.*, 1999; Matilla *et al.*, 2000; 2001; Eira, 2003). A expressão do sabor e textura ocorre no corpo frutífero (Manzi *et al.*, 1999).

Os cogumelos comercializados no Brasil são excelente fonte de proteínas (Sadler, 2003), comparáveis a carne, ovo e leite (Suzuki e Oshima, 1976; Gruen e Wong, 1982) e apresentam elevados teores de vitaminas do complexo B, mas teores baixos de vitamina C (Furlani *et al.*, 2002). As linhagens isoladas de *Ab* são mais ricas em proteínas que as de *Pleurotus ostreatus* e *Lentinula edodes* (*Shiitake*) e as similares em fibras, minerais e gorduras (Celso, 2002).

A qualidade protéica dos cogumelos é interessante, com altos teores de proteínas de alto valor biológico, contendo aminoácidos essenciais, além de serem ricos em lisina e leucina (Amazonas, 2002).

Os cogumelos também possuem teores elevados de polissacarídeo beta-glucana (Park *et al.*, 2003), de flavonóides, lignina e ácidos fenólicos (Mattila *et al.*, 2001).

O FDA-EUA aprovam o *Ab* como suplemento nutricional, em doses de 500mg/kg/dia. Vários estudos experimentais foram compilados no Memorandum, assegurando que o extrato do *Ab* não promove nenhuma toxicidade (Food and Drug Administration, 1999).

Ainda é uma incógnita se o *Ab* atua por causa de suas propriedades medicinais (substâncias de efeito medicinal) ou pela eficácia nutricional, já que proporciona excelente valor nutritivo.

1.7.1.3. Estudos clínicos

O Ab é rico em polissacarídeos e apresenta excelentes resultados ao tratamento e prevenção de cânceres, atua como coadjuvante ao tratamento medicamentoso, atenuando vários efeitos adversos, tais como anorexia, caquexia, alopecia, náuseas, vômitos, insônia, depressão, fadiga; de parâmetros bioquímicos, como albumina e globulina e por fim, melhora da qualidade de vida dos pacientes (Hui *et al.*, 1994; Ahn *et al.*, 2004; Fortes *et al.*, 2006, Fortes *et al.*, 2007).

Os polissacarídeos presentes no Ab potencializam a produção do interferon e interleucina, os quais podem prevenir que vírus e outros fatores externos atravessem os tecidos (Nakajima *et al.*, 2002).

Novaes e Novaes (2005), em revisão sistemática de estudos com pacientes adultos com câncer, demonstraram haver substâncias com efeitos farmacológicos nos cogumelos Ab com possível efeito bloqueador do crescimento e regressão tumoral, além do estímulo ao sistema imunológico, melhora prognóstica e da qualidade de vida.

Estudo em portadores de hepatite B em tratamento medicamentoso, mostraram efeito do Ab, na melhora da função hepática com redução das aminotransferases, da bilirrubina, da ferritina e do tempo de protrombina (Wang *et al.*, 1994).

Grindle *et al.* (2006), investigaram o uso do extrato do Ab em cinco pacientes com HC, não respondedores à terapia antiviral, com objetivo de elucidar o efeitos sistêmicos desta TC. Observaram que a carga viral reduziu, após sete dias de uso do Ab, mas de forma não significativa, com ausência de efeito imunomodulador, ressaltando não haver justificativa para recomendar tal TC para o tratamento em pacientes com HC. Entretanto, relataram um resultado curioso quanto à indução do receptor do interferon (IFNAR1) e enfatizam que o aumento na expressão deste receptor pode ser útil aos pacientes que não tiveram resposta virológica sustentada (Grindle *et al.*, 2006).

No Brasil não foram encontrados estudos clínicos publicados sobre os efeitos do uso do Ab em portadores de HC crônica e sobre outras doenças.

JUSTIFICATIVA

2 Justificativa

Em estudo piloto, conduzido anteriormente pelo mesmo grupo de pesquisa, não se conseguiu demonstrar de forma significativa os efeitos positivos do uso do cogumelo Ab sob o estado nutricional e a bioquímica hepática. Entretanto, os resultados sugeriram que o uso da terapia com cogumelo melhorava os efeitos adversos do tratamento medicamentoso, como a fadiga muscular, a hiporexia, a palatabilidade; podendo beneficiar na qualidade de vida dos portadores com HC em tratamento antiviral. Como o estudo foi realizado com poucos pacientes, havia baixo poder estatístico, impossibilitando concluir se a ingestão do Ab exerceu efeito sobre os aspectos estudados.

Considerando a grande procura e utilização do Ab por indivíduos com HC, os relatos de melhoras de vários dos desconfortos e sintomas decorrentes do tratamento medicamentoso e a carência de estudos científicos sobre este assunto, objetivou-se continuar a investigação sobre os alegados benefícios do Ab sobre o estado nutricional, a bioquímica hepática e os efeitos adversos da terapia antiviral em indivíduos com HC.

Um novo planejamento de estudo foi proposto para se elucidar os efeitos do uso do Ab nas variáveis supracitadas, reconhecendo-se a importância da investigação criteriosa de quaisquer produtos e substâncias com alegados efeitos terapêuticos antes da sua recomendação.

Estes produtos naturais são utilizados aleatoriamente pela população, com ausência de conhecimentos quanto aos efeitos potenciais ou influências adversas, contribuindo, desta forma, para a expansão de panacéias sem nenhum significado terapêutico. Segundo nosso conhecimento, este estudo, testando os efeitos dessa TC sobre a HC, é o primeiro realizado no Brasil.

OBJETIVOS

3 Objetivos

Os objetivos deste estudo foram testar as seguintes hipóteses, em pacientes com hepatite C, em uso ou não de cogumelo Ab:

O uso por 24 semanas de suplemento com cogumelo Ab reduz a frequência e a intensidade de efeitos adversos da terapia antiviral, reduz as variáveis da bioquímica hepática e mantém ou melhora o estado nutricional.

3.1 Objetivo Geral

a) Avaliar os efeitos do uso de suplemento com cogumelo Ab como adjuvante do tratamento de indivíduos com HC;

3.2 Objetivo específico

b) Detectar o efeito do cogumelo Ab em indivíduos com HC, em uso de tratamento antiviral, após 12 e 24 semanas de suplementação, sobre os seguintes parâmetros: frequência e intensidade dos efeitos adversos da terapia antiviral; bioquímica hepática e estado nutricional.

DELINEAMENTO DO ESTUDO

4 Delineamento do estudo

As variáveis em estudo foram:

- **No estado nutricional:** manutenção ou melhora de variáveis antropométricas, bioquímicas, dietéticas e de composição corporal.

a) variáveis antropométricas: menor redução do peso corporal, da circunferência do braço e muscular do braço, área muscular do braço e dobra cutânea tricipital;

b) variáveis bioquímicas: menor redução dos níveis séricos de linfócitos, hematócrito, hemoglobina e albumina;

c) variáveis dietéticas: menor redução no consumo energético, de macronutrientes, de micronutrientes e de fibras;

d) variáveis de composição corporal: menor redução da massa magra e massa gorda e manutenção dos valores de resistência, reatância e ângulo de fase.

- **Na resposta bioquímica hepática:**

e) redução das transaminases (AST, ALT).

- **Nos efeitos adversos da terapia antiviral (interferon peguilado e ribavirina):**

f) redução na frequência e na intensidade dos relatos relacionados aos efeitos adversos do tratamento medicamentoso.

Foi realizado um estudo clínico prospectivo, randomizado, duplo cego, placebo controlado, em que se analisou o efeito do uso do cogumelo Ab sob o estado nutricional, a bioquímica hepática e a intensidade dos efeitos adversos da terapia antiviral em indivíduos com HC. O delineamento deste estudo está esquematizado na **Figura 1**.

Os indivíduos foram admitidos consecutivamente durante todo o estudo, e alocados para receberem tratamento convencional (TCo): IFN PEG–Pegasys: Roche® ou Peguintron: Shering ® e RIB; e randomizados, a receberem terapia complementar: cogumelo Ab (C) ou placebo: farelo de arroz (P). Pacientes com

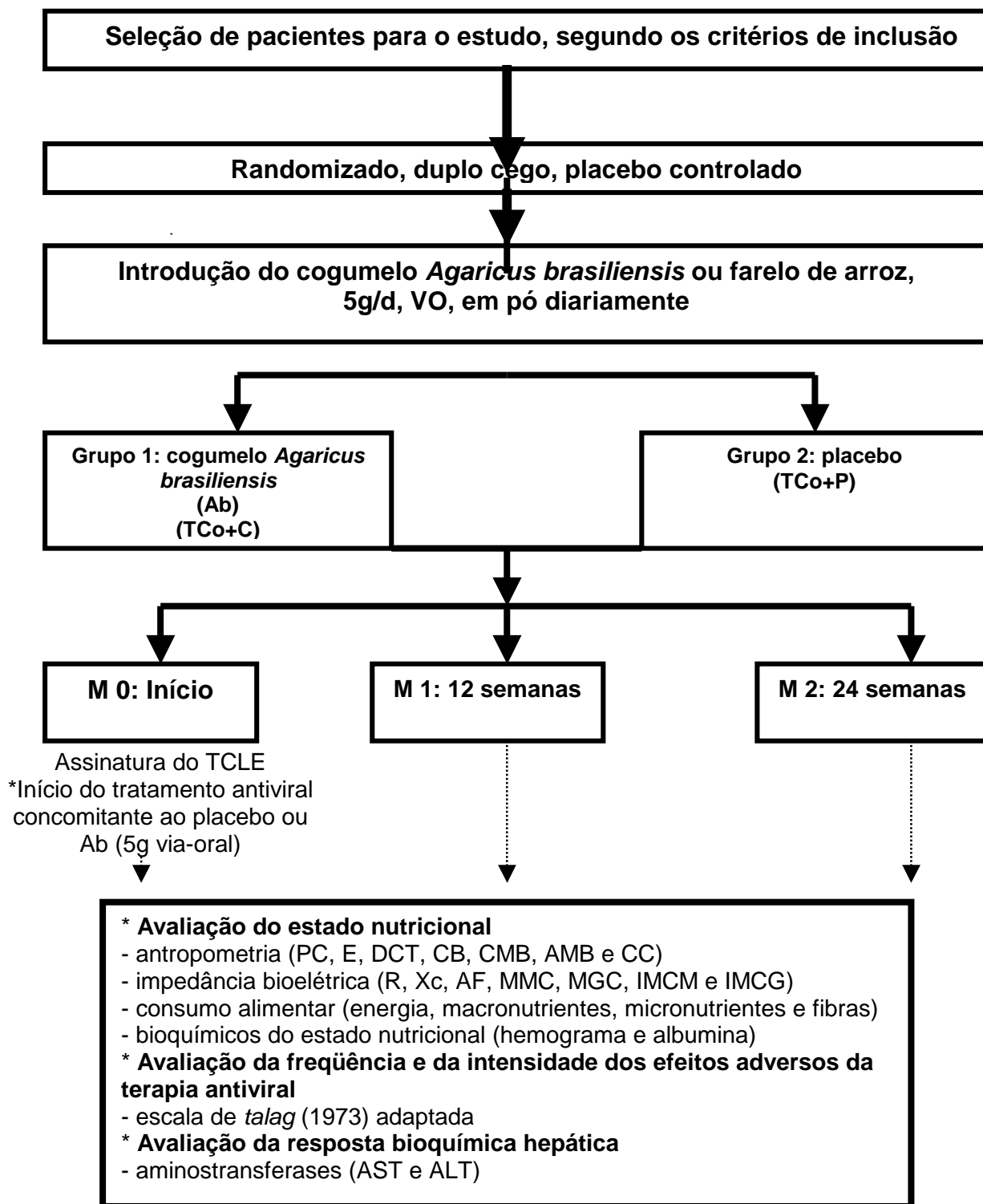
HC foram tratados aleatoriamente com 5g do pó de Ab ou placebo durante 24 semanas: 0; 12 e 24 semanas do TCo proposto.

Momento 0 (0 semana) - Caracterizado pelas avaliações clínico-nutricionais, bioquímica, hematimétrica, de consumo alimentar e avaliação dos efeitos colaterais da terapia antiviral anterior à suplementação.

Momento 1 (12 semanas) - Caracterizado pelas mesmas avaliações três meses após o início da suplementação.

Momento 2 (24 semanas) - Caracterizado pelas mesmas avaliações três meses após o início da suplementação.

Figura 1: Delineamento do estudo



INDIVÍDUOS E MÉTODOS

5 Indivíduos e métodos

5.1 Indivíduos

No período de fevereiro de 2005 a fevereiro de 2007, foram recrutados sequencialmente, 42 pacientes adultos com HC crônica, do gênero masculino, genótipo 1, atendidos no Ambulatório de Hepatites Virais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP. Vinte e três pacientes finalizaram a investigação. Os pacientes estavam em fase estável da doença, caracterizada por ausência de exacerbação e atendendo critérios para iniciar o tratamento antiviral com IFN PEG (Pegasys - Roche® ou Peguintron - Shering®) associado a RIB, seguindo os procedimentos estabelecidos pela Portaria nº 863/SAS/MS, de 4 de novembro de 2002.

Todos os objetivos e procedimentos ao estudo foram avaliados e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP (Of. 250/2005-CEP) (Anexo 1). Os indivíduos que participaram deste estudo foram previamente informados, com detalhes, sobre os procedimentos a que seriam submetidos e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1).

5.2. Métodos

5.2.1 Seleção da amostra

Durante o atendimento nos Ambulatórios de Hepatites Virais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, foram analisados, previamente, os casos de indivíduos aptos a iniciar o tratamento medicamentoso, a fim de se adequar aos critérios de inclusão para a pesquisa. Obedecidos todos os critérios de inclusão, os objetivos e metodologia da pesquisa foram explicados aos indivíduos aptos, a fim de se confirmar a

participação de cada um. Diante da resposta positiva e confirmados os critérios de inclusão, o estudo foi iniciado.

5.2.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos indivíduos adultos, acima de 18 anos, do gênero masculino, com diagnóstico confirmado de HC pelo método ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay), genótipo 1 confirmado pelo método sequenciamento genômico, em início do tratamento medicamentoso (IFN PEG e RIB) e que concordaram em participar do estudo.

5.2.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos os indivíduos do gênero feminino, genótipo não 1, presença do antígeno da hepatite B (Ag HBs), hepatite auto-imune, vírus da imunodeficiência humana (HIV), cirrose descompensada, suspensão do tratamento medicamentoso durante o estudo, bem como aqueles que não preencheram todos os quesitos aos objetivos deste estudo: cuja adesão ao esquema de intervenção não foi satisfatória ou que abandonaram o acompanhamento durante o estudo.

5.2.4 Diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite C

O diagnóstico da HC foi realizado mediante exames de sorologia anticorpo anti-VHC pelo método de ELISA III (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay). A análise sorológica foi realizada com a presença de anticorpos no soro, pela técnica de ensaio enzimático de micropartículas (MEIA), no analisador de imunoensaio com acesso randômico e contínuo, capaz de processar testes utilizando tecnologia de suspensão de micropartículas de látex para medir a concentração da substância a ser analisada, sendo considerado

positivo com no mínimo 2 testes positivos de Elisa com “cut-off” de 20%. Foi realizada a reação em cadeia da polimerase – PCR, tão logo fosse evidenciada a sorologia anterior positiva através do kit LABTEST DIAGNOSTICA SA.

O teste sorológico e o PCR foram realizados no Hemocentro do Hospital das Clínicas da FMB-UNESP.

5.2.4 Genotipagem do vírus da hepatite C

A determinação dos genótipos do VHC foi obtida para se conhecer a duração do tratamento e a dose terapêutica antes de se iniciar o tratamento medicamentoso, por meio de seqüenciamento genômico, utilizando a técnica de hibridização reversa, utilizando o Kit INNO-LIPA II fornecido pelo Hemocentro do Hospital das Clínicas da FMB-UNESP.

5.2.5 Tamanho amostral

O cálculo do tamanho amostral foi realizado com a acessoria do Grupo de Apoio à Pesquisa (GAP) da FMB-UNESP.

5.2.7 Descrição da intervenção dietética e monitoramento

5.2.7.1 Dieta

Os indivíduos foram orientados sobre mudanças no estilo de vida, como abstenção do álcool e fumo, alimentação saudável e dietoterapia na HC. Ambos os grupos receberam material ilustrativo elaborado para o presente estudo (Apêndice 2).

5.2.7.2 Introdução do *Agaricus brasiliensis* e placebo

A ocultação da aleatorização dos grupos foi feita mediante códigos numéricos impressos nas embalagens, correspondentes ao cogumelo (Ab) e o ao placebo (P), cujo conhecimento era exclusivo da orientação da pesquisa. Foi fornecida, alternada e consecutivamente, uma embalagem com um código ou outro aos sujeitos. Todos os pacientes foram avaliados em três momentos: 0; 12 e 24 semanas do tratamento terapêutico proposto.

5.2.7.3 Introdução do *Agaricus brasiliensis*

O *Agaricus brasiliensis*, em pó, foi adquirido da empresa Fungibras® (Anexo 2), a qual utilizou sementes do cogumelo da Faculdade de Ciências Agrônômicas - Área de Biotecnologia e Microbiologia Agrícola, de projetos e sob as condições adequadas de técnicas de cultivo padronizadas: “Cogumelos comestíveis e medicinais – *Lentinula edodes* (shiitake) e *Agaricus brasiliensis* (Murr.) ss. Heinem. (*A. brasiliensis* (Wasser et al.,): cultivo, propriedades fitopatológica, medicinal, nutricional e o isolamento de substâncias biologicamente ativas” (Prof. Dr. Sérgio F. Pascholati - Setor de Fitopatologia, Esalq/USP, Piracicaba, SP, e-mail: sfpascho@esalq.usp), procurando-se uma amostra mais homogênea, uma vez que há evidências da diferença da composição química entre espécies (Vedder,1991; Steineck, 1987 apud Eira e Minhoni, 1997).

O Ab foi oferecido concomitante ao início do tratamento antiviral (interferon peguillado: Pegasys - Roche® ou Peguintron - Shering® e ribavirina) e distribuído mensalmente, acompanhado de um medidor de 5 gramas. O pó foi diluído em líquido (água, suco, vitaminas ou leite) em temperatura ambiente e ingerido diariamente durante 24 semanas, em horários pré-definidos ao dia (colação ou lanche da tarde). Em 5g do produto há 15 kcal: 2g de carboidrato; 15g de proteína; 0,1g de gordura total; 0,25g de fibra alimentar; e 0g de ferro.

O monitoramento de adesão à intervenção foi realizado mediante quantidade de pó remanescente em cada comparecimento ao Serviço de Ambulatório em Hepatites Virais, agendado em intervalos aproximados de 3 meses. Os indivíduos que apresentaram dificuldades para seguir a intervenção,

com devolução superior ou igual a 50% da quantidade relativa ao período, foram excluídos da pesquisa.

5.2.7.4 Introdução do placebo

O placebo utilizado foi o farelo de arroz (Natural Life) - Kodilar®, oferecido concomitante ao tratamento antiviral e distribuído mensalmente, utilizando-se a metodologia cega, para uso via oral, acompanhado de um medidor de 5 gramas, de forma a não se distinguir; seja na aparência física, cor, sabor, odor, etc.; e que não tinha ação específica conhecida. O farelo de arroz foi diluído da mesma forma do Ab, em líquido (água, suco, vitaminas ou leite), em temperatura ambiente e ingerido diariamente. Em 5g do produto há 15kcal - com 2,5g de carboidrato; 0,5g de proteína; 1g de gordura total; 1,25g de fibra alimentar; e 0,9g de ferro.

6 Variáveis em estudo

As variáveis da pesquisa foram coletadas por mim, nutricionista, autora desse trabalho. Os indivíduos foram avaliados por meio de protocolo, aplicado no momento da primeira avaliação, após 12 e 24 semanas de intervenção, com dados antropométricos, de composição corporal, bioquímicos e de consumo alimentar (Apêndice 3).

6.1 Avaliação do estado nutricional

6.1.1 Antropometria: O exame antropométrico constou das seguintes medidas: peso do corpo (kg), estatura (m), dobra cutânea tricipital (DCT) e circunferência do braço (CB) (Frisancho,1981). Com base nestas medidas, o índice de massa corporal (IMC), a circunferência muscular do braço (CMB) e a área muscular do braço (AMB) foram calculados de acordo com as seguintes equações, respectivamente (OMS, 1997; Frisancho,1981).

$$\text{IMC} = (\text{peso}_{\text{kg}} / \text{estatura}_{\text{m}})^2$$

$$\text{CMB} = \text{CB}_{\text{cm}} - (3,14 \times \text{DCT}_{\text{cm}})$$

$$\text{AMB} = [(\text{CMB}_{\text{cm}})^2 / 4 \times 3,14] - 10$$

✓ **Peso atual (PA)** – em quilogramas (Kg): obtido em balança antropométrica de plataforma eletrônica digital, marca Filizola, com precisão de 0,1kg, indivíduo descalço e com o mínimo de vestimenta (Waitzberg e Ferrini, 2002; Heymsfield *et al.*, 2003).

✓ **Estatura (E)** – em metros (m): foi determinada utilizando-se o estadiômetro móvel da balança antropométrica com precisão de 0,5cm (Waitzberg e Ferrini, 2002; Heymsfield *et al.*, 2003).

✓ **Dobra cutânea tricipital (DCT)** – em milímetros (mm): aferida no ponto médio do braço direito, entre o processo acromial da escápula e processo olecraniano da ulna. A dobra foi tomada um centímetro acima da linha marcada na face posterior do braço, aplicando-se o adipômetro (LANGE CALIPER, Cambridge Scientific, U.S.A, com pressão constante de 10g/mm³) no nível marcado (Heyward e Stolarczyk, 2000). A dobra foi mensurada três vezes, utilizando-se o valor médio. Os resultados obtidos foram analisados de acordo com Frisancho (1990).

✓ **Circunferência da cintura (CC)** - em centímetros (cm): a fita métrica foi aplicada firmemente ao redor da cintura, no nível da parte mais estreita do tronco, entre as costelas e a crista ilíaca, estando o indivíduo em pé, em expiração (Waitzberg e Ferrini, 2002; WHO, 2000).

✓ **Circunferência do braço (CB)** – em centímetros (cm): foi aferida no ponto médio do braço direito, entre o acrômio e o olécrano, utilizando-se fita de celulose, milimetrada, inextensível.

✓ **Área muscular do braço corrigida (AMBc)** - em milímetros ao quadrado (mm²): obtida através de equação que considera a circunferência do

braço, descontando a camada gordurosa, e a quantidade de osso no centro (Frisancho, 1984; Frisancho, 1990).

✓ **Perda de peso corporal (DPC)** - em percentual (%): obtida através da classificação da perda de peso segundo o tempo e o percentual de perda de peso corporal, através do conhecimento quanto ao peso habitual e o atual nos respectivos momentos de investigação (Blackburn et al., 1977).

6.1.2. Avaliação da composição corporal

Impedância bioelétrica: a resistência (R) e a reatância (Xc) foram obtidas em uma medida, com o paciente em decúbito dorsal, do lado direito do corpo, por meio de quatro eletrodos de superfície, colocados no punho e no tornozelo (BIA, TBW, modelo 450) (Figura 2). A massa corporal magra (MMC) foi estimada por meio de equação, seguindo o modelo desenvolvido por Kyle et al., 2001.

$$\text{MMC} = -4,104 + (0,518 \times \text{estatura}^2 / \text{resistência}) + (0,231 \times \text{peso}) + (0,130 \times \text{reatância}) + 4,229 \times [\text{sexo (masculino} = 1, \text{feminino} = 0)].$$

Calculou-se também o índice de massa magra do corpo (IMMC = MMC/estatura²) e a MMC em porcentagem (%), dividindo-se a MMC em quilogramas pelo peso do corpo.

A massa de gordura corporal (MGC) foi calculada subtraindo-se a MMC do peso corporal. A partir do valor da massa de gordura, em kg, a porcentagem de massa de gordura foi obtida. Novamente, o índice de massa gorda do corpo foi calculado (IMGC = MGC/estatura²) e a MGC em porcentagem (%), dividindo-se a MGC em quilogramas pelo peso do corpo.

O ângulo de fase (AF) foi obtido diretamente dos valores de R e Xc, sendo a diferença entre voltagem e corrente calculada de acordo com $AF = \arctangent Xc/R \times 180^\circ/\pi$ (Mattar, 1995;)



Figura 2. Posição dos eletrodos durante a avaliação de impedância bioelétrica.

6.1.3 Avaliação hematológica e bioquímica do estado nutricional

Foram realizados os seguintes exames: hemograma completo (hematócrito (%), hemoglobina (g/dL), hemácias (g/dL); contagem total de linfócitos (mm^3), leucócitos (mm^3), neutrófilos(mm^3) e albumina foi realizada, com técnicas padronizadas no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP. O hemograma foi realizado em analisador automático, com metodologia de citometria de fluxo (ABX Pentra 80). A albumina plasmática foi analisada pelo método colorimétrico (AUTOANALIZER, RA-XT-1000. TECHINICON). Os exames laboratoriais foram realizados em amostras de sangue colhidas pela manhã, após período de repouso e jejum de 8-12 horas.

6.1.4 Avaliação de consumo alimentar

A análise de consumo alimentar foi realizada mediante registro alimentar de 4 dias (sexta-feira, sábado, domingo e terça-feira), aplicada por mim, nutricionista, nos três momentos do estudo. O registro alimentar continha a descrição do processo alimentar (alimentos, porções, nome das preparações, os ingredientes que a compunham, a marca do alimento, forma de preparo,

horário de ingestão e quantidade em gramas ou medidas caseiras) durante os dias pré-agendados (Apêndice 4). Detalhes foram anotados, tais como adição de açúcar, sal, óleo e molhos, se a casca do alimento foi ingerida e se os alimentos e/ou bebidas consumidos eram *diet* ou *light*, de acordo com Thompson e Byers (1994).

As anotações foram registradas, na casa do indivíduo, sempre na semana anterior à avaliação, com a entrega do manuscrito na data da consulta. Quando o paciente as entregava, esta pesquisadora verificava se todos os itens estavam com os detalhes necessários, segundo a recomendação de Fisberg *et al.* (2005).

O registro alimentar foi realizado em dias pré estabelecidos e abrangendo o fim de semana. A definição dos dias de anotação no presente estudo foi em decorrência do dia da consulta ambulatorial destes pacientes, ou seja, os atendimentos ocorriam às quintas-feiras e, portanto, às quartas-feiras e quintas-feiras tornavam-se dias atípicos em relação à alimentação. Isto decorre do surgimento da ansiedade, jejuns para exames ou descolamento das cidade de origem para o atendimento médico, nutricional e psicológico. Assim, os dias estabelecidos foram definidos seguindo os parâmetros supracitados em sexta, sábado, domingo e terça-feira.

Os dados de ingestão alimentar anotados em medidas caseiras foram, posteriormente, convertidos em medidas de peso (gramas) e mililitros, e analisados quanto à composição nutricional, utilizando o programa DietWin Profissional 2.0 (Reinstein, 2002). Para os alimentos que não constavam no programa, acrescentou-se dados adicionais de tabelas de composição dos alimentos (Ibge, 1999; Philippi, 2002; Pinheiro *et al.*, 2004; Taco, 2006).

A composição química das dietas foi analisada quanto à energia, carboidratos, proteínas e lipídeos; e micronutrientes: cálcio, ferro, zinco, vitamina C, vitamina E e Vitamina A; de acordo com a média dos grupos nos momentos estudados.

6.2 Avaliação da frequência e da intensidade dos efeitos adversos do tratamento antiviral

Os sinais e sintomas adversos do tratamento são de natureza subjetiva, necessitando-se de instrumentos que auxiliem a avaliar este parâmetro para se estabelecer a terapêutica adequada. Desta forma, os efeitos adversos provenientes da terapia antiviral (interferon peguilado: Pegasys - Roche® ou Peguintron - Shering® e ribavirina) em pacientes com HCC, foram investigados utilizando-se a aplicação da escala analógica visual de faces, de acordo com Talag (1973) e adaptada ao estudo. A escala é composta de sete expressões que representam desde a ausência de dor até a presença insuportável desta. A escala analógica visual de faces foi adaptada para os efeitos adversos da terapia antiviral.

Neste modelo de representação há dois pólos de significados distintos, correspondendo a uma amplitude de variações de efeitos positivos e negativos em relação aos efeitos adversos da terapia antiviral, sendo 0= ausência de sintomas; 1= sintoma vago; 2= sintoma levemente persistente; 3= sintoma intensamente persistente; 4= sintoma forte; 5= muito forte; 6= sintoma insuportável (Apêndice 5).

Os pacientes receberam instrução sobre o preenchimento da escala e, em seguida, solicitados a escolherem a face da escala que mais representasse a intensidade dos efeitos adversos avaliados durante as consultas nutricionais.

6.3 Avaliação da resposta da bioquímica hepática

Avaliação da resposta bioquímica hepática: transaminase glutâmico-oxalacética-AST/TGO (método cinético UV) e transaminase glutâmico-pirúvica-ALT/TGP (método colorimétrico) foram obtidas por meio de processador automático (AUTOANALIZER, RA-XT-1000. TECHINICON), seguindo métodos padronizados estabelecidos pelo serviço de rotina do Laboratório de

Bioquímica da Seção de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

6.4 Modelo da análise estatística

Todos os resultados foram analisados com acessoria do Grupo de Apoio à Pesquisa (GAP) da FMB-UNESP, usando-se o programa SAS for Windows, v. 9.1 (SAS, 1993).

A comparação entre os grupos cogumelo e placebo em relação as variáveis numéricas foi feita utilizando o teste t de Student para amostras independentes ou pelo teste de Mann-Whitney quando a pressuposição de normalidade da distribuição não era atendida em pelo menos um dos grupos de comparação. A avaliação acerca da distribuição dos valores foi feita pelo teste de Shapiro-Wilk. Em relação as variáveis categóricas, a comparação entre grupos foi feita utilizando o teste exato de Fisher ou pelo teste de qui-quadrado quando a pressuposição de frequências absolutas maiores que 5 eram atendidas.

Para estudar a evolução dos grupos durante a execução do estudo nos momentos pré-determinados de observação foram utilizados ANOVA para amostras dependentes quando as pressuposições de normalidade e igualdade de variâncias eram atendidas seguido pelo teste de Bonferroni ou Newman-Keuls ou pelo teste de Friedman quando as pressuposições não eram atendidas.

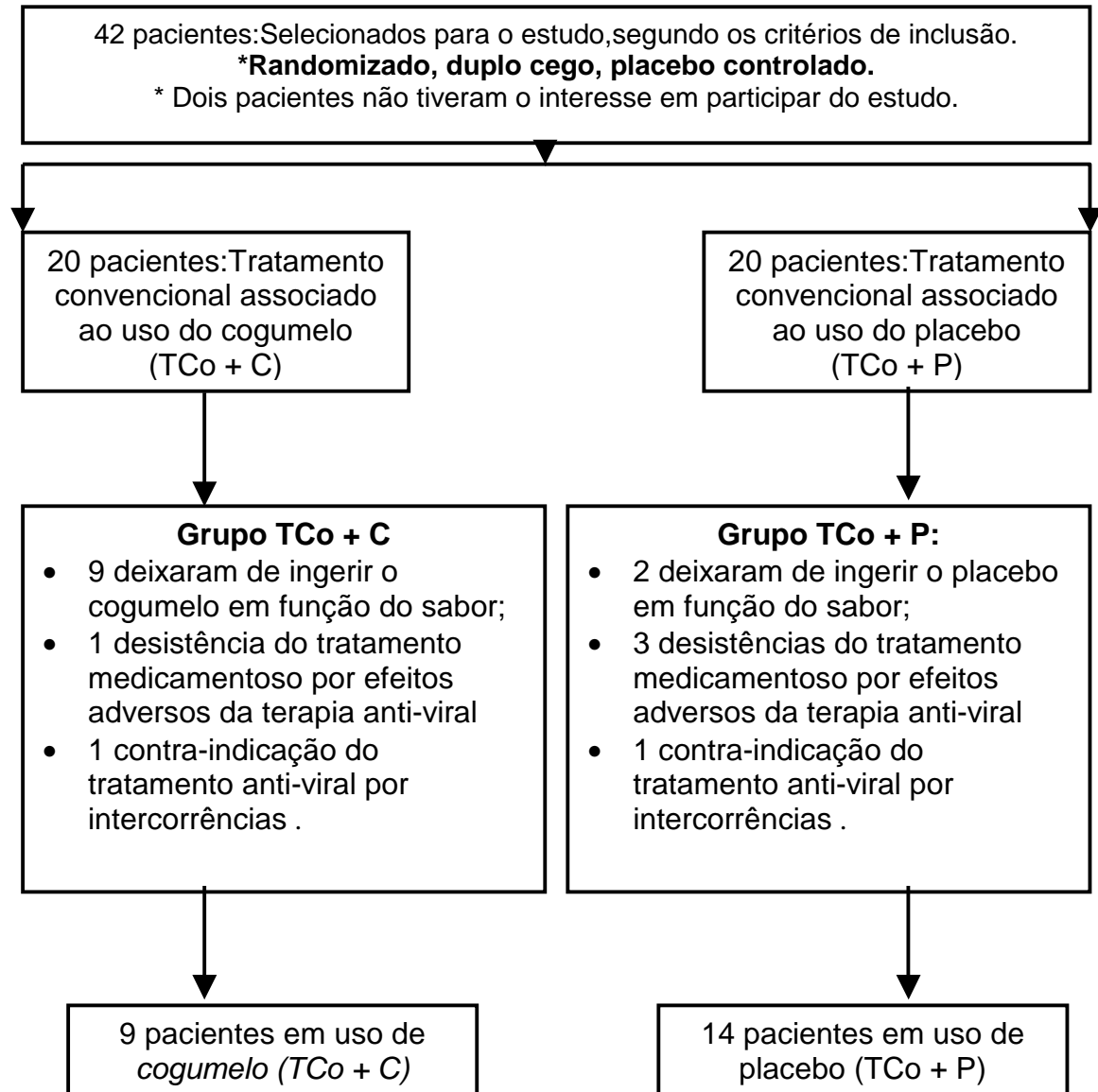
Em todas as hipóteses testadas adotou-se 5% como nível de significância, apresentando-se os respectivos valores de p, quando pertinentes.

RESULTADOS

7 Resultados

Durante o período de coleta dos dados 42 pacientes foram alocados, sendo que 2 indivíduos os quais preenchiam os critérios de inclusão não tiveram interesse em participar do estudo e 17 foram excluídos (Figura 3): do grupo cogumelo – TCo + C (nove deixaram de ingerir o cogumelo em função do sabor; uma desistência do tratamento medicamentoso em decorrência dos efeitos adversos da terapia antiviral e uma contra-indicação do tratamento antiviral por intercorrências); do grupo placebo – TCo + P (duas deixaram de ingerir o placebo em função do sabor; três desistências do tratamento medicamentoso em decorrência dos efeitos adversos da terapia antiviral e uma contra-indicação do tratamento antiviral por intercorrências). Assim, 23 pacientes concluíram o estudo, 9 no grupo cogumelo – TCo + C, e 14 no grupo placebo - TCo + P.

Figura 3 - Desfecho da inclusão



7.1 Características gerais dos indivíduos com hepatite C em uso de cogumelo *A. brasiliensis* (TCo + C) e placebo (TCo + P)

As características gerais dos 14 pacientes do grupo TCo + P e dos 9 indivíduos do grupo TCo + C estão apresentadas na Tabela 1. A idade média dos indivíduos foi de $43,93 \pm 9,31$ anos no TCo + P, semelhante ao grupo TCo + C ($50,0 \pm 11,35$ anos).

O estadiamento da fibrose foi diferente entre grupos de estudo, sendo no TCo + P, estadiamento 1 e 2 e no TCo + C 3 e 4.

Tabela 1. Características gerais dos indivíduos dos grupos TCo + P e TCo + C

Grupos de tratamento			
Variáveis	TCo + P (n=14)	TCo + C (n=9)	p-valor
Idade, anos	$43,93 \pm 9,31$	$50,0 \pm 11,35$	$0,175^{(1)}$
Genótipo 1	14/100 %	9/100 %	$1,000^{(2)}$
Estadiamento da fibrose			
Fibrose 1 e 2	14/100 %	0/0 %	
Fibrose 3 e 4	0/0 %	9/100 %	$<0,001^{(2)}$

(1) Teste t de Student. Resumo descritivo em média e desvio-padrão.

(2) Teste exato de Fisher. A probabilidade dos grupos tratado e placebo serem diferentes por acaso em relação ao estadiamento de fibrose foi $p < 0,001$ de acordo com o teste exato de Fisher. Exceto acerca do estadiamento, os testes aplicados não indicam diferença entre grupos em relação as demais características gerais.

7.2 Diagnóstico nutricional segundo IMC dos indivíduos com hepatite C em uso de cogumelo *A. brasiliensis* (TCo + C) e placebo (TCo + P)

Em relação ao diagnóstico nutricional dos indivíduos estudados, verificou-se no momento 0, no grupo cogumelo, que cinco apresentavam-se eutróficos ($18,5 < \text{IMC} < 24,9 \text{ kg/m}^2$), dois com sobrepeso ($24,5 < \text{IMC} < 29,9 \text{ kg/m}^2$) e dois com obesidade leve ($29,9 < \text{IMC} < 34,9 \text{ kg/m}^2$); no grupo placebo, dois indivíduos apresentavam-se em baixo peso ($\text{IMC} < 18,5 \text{ kg/m}^2$), três

eutróficos, sete sobrepeso e dois com obesidade leve, com ausência de diferença entre grupos e momentos do tratamento (Tabela 2).

Tabela 2. Diagnóstico nutricional dos indivíduos dos grupos TCo + P e TCo + C nos momentos estudados.

Diagnóstico nutricional : momentos		Grupos de tratamento		p-valor ⁽¹⁾
		TCo + P (n=14) %	TCo + C (n=9) %	
Baixo peso	0	14,28	0	0,502
	12	14,28	0	0,502
	24	14,28	0	0,502
Eutrofia	0	21,42	55,55	0,179
	12	35,71	44,44	1,000
	24	35,71	55,55	0,417
Pré obesidade	0	50	22,22	0,228
	12	50	33,33	0,669
	24	42,85	22,22	0,399
Obesidade leve	0	14,28	22,22	1,000
	12	0	22,22	0,142
	24	0	22,22	0,142

(1) Teste exato de Fisher. TCo + P = tratamento convencional e placebo; TCo + C = tratamento convencional e cogumelo. 0=início; 12 e 24 semanas de estudo.

7.3 Avaliação nutricional dos indivíduos com hepatite C em uso de cogumelo *A. brasiliensis* (TCo + C) e placebo (TCo + P)

7.3.1 Avaliação antropométrica e da composição corporal

As comparações de antropometria e composição corporal estão apresentadas nas Tabelas 3 e 4, respectivamente. Os indivíduos do grupo TCo + P foram semelhantes aos do grupo TCo + C no que se refere aos dados antropométricos (PC, IMC, DCT, CC, CB, CMB e AMB), exceto para estatura, tendo os indivíduos controles valor médio superior. Quando avaliou-se

momentos de tratamento, observou-se redução dos parâmetros antropométricos para ambos os grupos. O grupo que recebeu cogumelo apresentou manutenção da estimativa de massa magra descrita pelas variáveis da CB e CMB ao longo das 24 semanas de acompanhamento.

Os indivíduos do grupo TCo + P, apresentaram valores absolutos referentes à composição corporal (MMC, kg; IMMC, kg/m² ; MGC, kg; IMGc, kg/m²; ACT, l; AIC, l; AEC, l) semelhantes aos do grupo intervenção com cogumelo.

Quando comparou-se os momentos de observações (0, 12 e 24 semanas) para as variáveis de composição corporal, houve redução da gordura corporal absoluta, em percentual e ajustada à altura, e da água corporal total apenas no grupo controle, enquanto os indivíduos do grupo TCo + C, revelaram perfil contrário.

Tabela 3. Resultados descritivos referentes as comparações antropométricas entre os tratamentos e momentos de observações

Grupos de tratamento				
Dados antropométricos : momentos	TCo + P (n=14)	TCo + C (n=9)	p-valor	
Peso, kg	0	75,14 ± 18,06 ^a	77,93 ± 13,91 ^a	0,697 ⁽¹⁾
	12	71,80 ± 17,19 ^b	74,36 ± 13,46 ^{ab}	0,710 ⁽¹⁾
	24	70,78 ± 16,76 ^b	73,69 ± 14,21 ^b	0,671 ⁽¹⁾
p-valor	< 0,01⁽²⁾		0,017⁽²⁾	
Altura, m		1,72 ± 0,07	1,70 ± 0,05	0,021 ⁽¹⁾
Índice de massa corpórea, kg/m ²	0	25,06 ± 4,79 ^a	26,82 ± 4,40 ^a	0,384 ⁽¹⁾
	12	24,08 ± 4,53 ^b	25,80 ± 3,90 ^{ab}	0,360 ⁽¹⁾
	24	23,71 ± 4,48 ^b	25,25 ± 4,23 ^b	0,421 ⁽¹⁾
p-valor	< 0,01⁽²⁾		0,047⁽²⁾	
Dobra cutânea tricipital, mm	0	9,93 ± 4,32 ^a	15,28 ± 7,99 ^a	0,092 ⁽¹⁾
	12	8,43 ± 3,27 ^{ab}	13,00 ± 7,57 ^{ab}	0,118 ⁽¹⁾
	24	7,50 ± 2,29 ^b	11,78 ± 5,54 ^b	0,053 ⁽¹⁾
p-valor	< 0,01⁽²⁾		0,01⁽²⁾	
Circunferência da cintura, cm	0	92,38 ± 12,30 ^a	99,72 ± 12,21	0,183 ⁽¹⁾
	12	89,73 ± 13,69 ^{ab}	96,56 ± 13,59	0,263 ⁽¹⁾
	24	87,88 ± 12,73 ^b	94,67 ± 13,92	0,251 ⁽¹⁾
		0,035⁽²⁾	< 0,01⁽²⁾	

Tabela 3 (Cont.). Resultados descritivos referentes as comparações antropométricas entre os tratamentos e momentos de observações

Circunferência do braço, cm	0 ^a	29,50 (26,75 ; 34,00)	29,50 (28,00 ; 32,75)	0,825 ⁽³⁾
	12	28,00 (24,75 ; 32,00)	27,50 (26,50 ; 32,00)	0,752 ⁽³⁾
	24	28,00 (24,13 ; 30,13)	28,00 (26,00 ; 31,75)	0,527 ⁽³⁾
p-valor		<0,01⁽⁴⁾	0,103 ⁽⁴⁾	
Circunferência muscular do braço, cm	0	26,42 ± 4,26	25,59 ± 2,08	0,596 ⁽¹⁾
	12	25,10 ± 3,76	24,92 ± 1,60	0,891 ⁽¹⁾
	24	25,85 ± 3,80	26,62 ± 1,89	0,579 ⁽¹⁾
p-valor		0,006⁽³⁾	0,051⁽³⁾	
Área muscular do braço, cm ²	0	46,91 ± 17,27	42,45 ± 8,41	0,481 ⁽¹⁾
	12	41,22 ± 14,28	39,62 ± 6,40	0,756 ⁽¹⁾
	24	44,25 ± 14,60	46,66 ± 8,14	0,657 ⁽¹⁾
p-valor		0,008⁽³⁾	0,048⁽³⁾	

(1) Teste t de Student para amostras independentes

(2) ANOVA para amostras dependentes seguido de teste de comparações múltiplas de Bonferroni.

(3) Teste de Mann-Whitney para amostras independentes.

(4) Teste de Friedman para amostras dependentes.

TCo + P = tratamento convencional e placebo; TCo + C = tratamento convencional e cogumelo. 0=início; 12 e 24 semanas de estudo.

Tabela 4. Resultados descritivos referentes as comparações de composição corporal entre os tratamentos e momentos de observações

Grupos de tratamento				
Dados de composição corporal : momentos		TCo + P (n=14)	TCo + C (n=9)	p-valor
Massa magra corporal, kg	0	56,73 ± 9,17	58,11 ± 5,50	0,690 ⁽¹⁾
	12	55,54 ± 8,93	55,67 ± 5,50	0,969 ⁽¹⁾
	24	55,63 ± 8,94	54,83 ± 5,42	0,812 ⁽¹⁾
p-valor		0,054 ⁽²⁾	0,060 ⁽²⁾	
Índice de massa corpórea magra, kg/m ²	0	19,91 (17,75 ; 20,21)	20,72 (18,39 ; 21,49)	0,208 ⁽³⁾
	12	18,81 (17,76 ; 20,25)	19,20 (17,96 ; 20,57)	0,450 ⁽³⁾
	24	19,21 (17,71 ; 20,12)	18,52 (17,73 ; 20,16)	0,850 ⁽³⁾
p-valor		0,670 ⁽⁴⁾	0,097 ⁽⁴⁾	
Massa gorda corporal, kg	0	17,88 (12,51 ; 28,29)	16,61 (12,31 ; 28,48)	0,950 ⁽³⁾
	12	15,49 (8,98 ; 25,40)	17,60 (11,79 ; 23,42)	0,529 ⁽³⁾
	24	14,01 (9,84 ; 20,84)	19,13 (11,21 ; 24,75)	0,378 ⁽³⁾
p-valor		<0,01⁽⁴⁾	0,895 ⁽⁴⁾	
Massa gorda corporal, %	0	22,70 ± 8,69	24,31 ± 8,25	0,664 ⁽¹⁾
	12	20,90 ± 8,78	24,13 ± 7,01	0,364 ⁽¹⁾
	24	19,79 ± 8,17	24,40 ± 7,47	0,187 ⁽¹⁾
p-valor		<0,01⁽²⁾	0,979 ⁽²⁾	

Tabela 4 (Cont). Resultados descritivos referentes as comparações de composição corporal entre os tratamentos e momentos de observações

Índice de massa copórea gorda, kg/m ²	0	6,29 (4,09 ; 9,17)	5,51 (4,23 ; 9,11)	0,801 ⁽³⁾
	12	5,06 (2,86 ; 8,15)	5,80 (4,21 ; 8,32)	0,413 ⁽³⁾
	24	4,81 (3,27 ; 6,96)	6,04 (3,86 ; 8,67)	0,313 ⁽³⁾
p-valor		<0,01⁽⁴⁾	0,895 ⁽⁴⁾	
Água extracelular, l	0	18,75 (16,10 ; 21,00)	21,40 (18,40 ; 30,25)	0,077 ⁽³⁾
	12	17,80 (14,98 ; 20,30)	21,50 (17,90 ; 28,15)	0,059 ⁽³⁾
	24	17,20 (13,20 ; 22,68)	21,00 (18,85 ; 28,10)	0,108 ⁽³⁾
p-valor		0,563 ⁽⁴⁾	0,581 ⁽⁴⁾	
Água intracelular, l	0	24,22 ± 4,81	24,60 ± 2,92	0,817 ⁽¹⁾
	12	22,82 ± 4,67	22,96 ± 3,14	0,940 ⁽¹⁾
	24	23,10 ± 4,46	22,60 ± 3,09	0,772 ⁽¹⁾
p-valor		0,079 ⁽²⁾	0,061 ⁽²⁾	
Água corporal total, l	0	42,15 ± 8,61	43,78 ± 5,35	0,618 ⁽¹⁾
	12	40,92 ± 8,86	41,44 ± 5,28	0,875 ⁽¹⁾
	24	41,02 ± 8,86	41,32 ± 5,42	0,928 ⁽¹⁾
p-valor		0,042⁽²⁾	0,107 ⁽²⁾	

(1) Teste t de Student para amostras independentes

(2) ANOVA para amostras dependentes seguido de teste de comparações múltiplas de Bonferroni.

(3) Teste de Mann-Whitney para amostras independentes.

(4) Teste de Friedman para amostras dependentes.

TCo + P = tratamento convencional e placebo; TCo + C = tratamento convencional e cogumelo. 0=início; 12 e 24 semanas de estudo.

A Tabela 5 demonstra os resultados dos componentes da impedância bioelétrica. Não houve diferença entre grupos e momentos de tratamento para os valores de AF, XC e R.

Tabela 5. Resultados descritivos referentes as comparações de variáveis da impedância bioelétrica entre os tratamentos e momentos de observações

Variáveis : momentos	Grupos de tratamento			p-valor
	TCo + P (n=14)	TCo + C (n=9)		
Ângulo de fase, ohm	0	6,75 ± 1,06	6,56 ± 0,81	0,645 ⁽¹⁾
	12	6,58 ± 0,70	6,23 ± 1,19	0,390 ⁽¹⁾
	24	6,70 ± 1,10	6,00 ± 0,77	0,092 ⁽¹⁾
p-valor		0,610 ⁽²⁾	0,232 ⁽²⁾	
Reatância, ohm	0	58,75 ± 10,37	52,60 ± 7,90	0,145 ⁽¹⁾
	12	58,86 ± 9,94	52,62 ± 11,78	0,186 ⁽¹⁾
	24	59,59 ± 13,36	46,72 ± 15,96	0,049⁽¹⁾
p-valor		0,881 ⁽²⁾	0,346 ⁽²⁾	

Tabela 5 (Cont.). Resultados descritivos referentes as comparações de variáveis da impedância bioelétrica entre os tratamentos e momentos de observações

	0 ^x	468,10 (449,80 ; 526,90)	484,20 (415,25 ; 502,90)	0,257 ⁽³⁾
Resistência, ohm	12	501,85 (445,25 ; 536,05)	469,30 (443,40 ; 514,80)	0,571 ⁽³⁾
	24	492,15 (439,08 ; 536,28)	464,00 (444,00 ; 530,85)	0,659 ⁽³⁾
p-valor		0,492 ⁽⁴⁾	0,895 ⁽⁴⁾	

(1) Teste t de Student para amostras independentes

(2) ANOVA para amostras dependentes seguido de teste de comparações múltiplas de Bonferroni.

(3) Teste de Mann-Whitney para amostras independentes.

(4) Teste de Friedman para amostras dependentes.

TCo + P = tratamento convencional e placebo; TCo + C = tratamento convencional e cogumelo. 0=início; 12 e 24 semanas de estudo.

7.3.2 Avaliação hematológica e bioquímica do estado nutricional

A Tabela 6 demonstra os resultados médios das variáveis bioquímicas do estado nutricional entre os tratamentos e momentos de observação. Quando estratificou-se entre grupos de tratamento, observou-se que o grupo TCo + C apresentou menor valor médio de albumina, de hemoglobina e de hemáceas no início, de hematócrito e hemáceas, respectivamente nas 12 e 24 semanas de observações. Os indivíduos do grupo TCo + P apresentaram redução significativa de hematócrito, de hemoglobina, de hemáceas, de linfócitos e de leucócitos nas 24 semanas do tratamento, com manutenção das variáveis albumina e neutrófilos, ao passo que, os indivíduos do grupo TCo + C apresentaram valores em queda para as variáveis hematócrito, hemáceas, linfócitos, leucócitos e neutrófilos e manutenção da albumina e hemoglobina.

Tabela 6. Resultados descritivos referentes as comparações de variáveis bioquímicas do estado nutricional entre os tratamentos e momentos de observações

Grupos de tratamento				
Variáveis bioquímicas : momentos		TCo + P (n=14)	TCo + C (n=9)	p-valor
Hematócrito, %	0	46,39 ± 4,60 ^a	42,01 ± 6,34 ^a	0,068 ⁽²⁾
	12	40,2 ± 4,05 ^b	31,72 ± 8,25 ^{ab}	0,003⁽²⁾
	24	38,94 ± 5,27 ^b	35,83 ± 3,32 ^b	0,131 ⁽²⁾
p-valor		<0,001⁽⁴⁾	0,013⁽⁴⁾	
Hemoglobina, g/dL	0	15,6 (14,6 ; 16,1) ^a	14,6 (12,8 ; 15,4)	0,040⁽¹⁾
	12	13,8 (12,7 ; 14,6) ^b	12,1 (10,5 ; 14,8)	0,298 ⁽¹⁾
	24	13,4 (12,0 ; 14,1) ^b	11,9 (10,8 ; 12,7)	0,063 ⁽¹⁾
p-valor		<0,001⁽³⁾	0,154 ⁽³⁾	
Hemácias, milhões /mm ³	0	4,9 (4,6 ; 5,0) ^a	4,4 (3,9 ; 4,5) ^a	0,020⁽¹⁾
	12	4,2 (3,8 ; 4,6) ^b	3,6 (3,3 ; 4,4) ^b	0,078 ⁽¹⁾
	24	4,0 (3,6 ; 4,6) ^b	3,6 (3,2 ; 3,9) ^b	0,032⁽¹⁾
p-valor		<0,001⁽³⁾	<0,001⁽³⁾	
Linfócitos totais, mm ³	0	2037 (1537,5 ; 2739,5) ^a	1500 (1163,5 ; 1985,0) ^a	0,055 ⁽¹⁾
	12	1339,5 (1098,0 ; 1950,0) ^b	1588 (962 ; 1765) ^b	0,950 ⁽¹⁾
	24	1033,5 (921,7 ; 1851,75) ^b	1328 (554,5 ; 1509,0) ^b	0,488 ⁽¹⁾
p-valor		0,001⁽³⁾	<0,001⁽³⁾	
Leucócitos, x 10 ³ /mm ³	0	4,6 (4,0 ; 6,5) ^a	5,0 (4,05 ; 6,15) ^a	0,950 ⁽¹⁾
	12	3,7 (3,1 ; 5,1) ^{ab}	3,4 (2,8 ; 4,4) ^b	0,430 ⁽¹⁾
	24	3,3 (2,6 ; 4,8) ^b	3,2 (2,1 ; 3,7) ^b	0,256 ⁽¹⁾
p-valor		0,046⁽³⁾	<0,001⁽³⁾	
Neutrófilos, mm ³	0	2266 (1307,2 ; 5583,0)	2875 (2031 ; 3846) ^a	0,413 ⁽¹⁾
	12	1824 (1433,0 ; 2841,0)	1759 (1355 ; 2263) ^{ab}	0,413 ⁽¹⁾
	24	1726 (1276,5 ; 2447,5)	1567 (1094 ; 1892) ^b	0,313 ⁽¹⁾
p-valor		0,145 ⁽³⁾	0,010⁽³⁾	
Albumina, g/dL	0	4,35 ± 0,46 ^a	3,83 ± 0,46 ^b	0,016⁽²⁾
	12	4,28 ± 0,38 ^a	3,88 ± 0,59 ^b	0,065 ⁽²⁾
	24	4,17 ± 0,51 ^a	3,94 ± 0,52 ^b	0,303 ⁽²⁾
p-valor		0,490 ⁽⁴⁾	0,502 ⁽⁴⁾	

(1)Teste de Mann-Whitney para amostras independentes. Resumo em mediana e quartis. (2)Teste t de Student para amostras independentes. Resumo em média e desvio-padrão. Teste de Friedman para amostras dependentes. Letras iguais indicam p>0,05 pelo teste de Dunn. ANOVA para amostras dependentes. Letras iguais indicam p>0,05 pelo teste de Newman-Keuls. TCo + P = tratamento convencional e placebo; TCo + C = tratamento convencional e cogumelo. 0=início; 12 e 24 semanas de estudo.

7.3.3 Avaliação do consumo alimentar

Os resultados médios descritivos de energia, macro e micronutrientes estão descritos nas Tabelas 7 e 8, respectivamente. O consumo alimentar de energia, macro e micronutrientes, foi semelhante entre grupos e momentos de tratamento, exceto para os nutrientes fibras e cálcio.

Tabela 7. Resultados descritivos referentes ao consumo alimentar de energia e macronutrientes entre os tratamentos e momentos de observações

		<i>Grupos de tratamento</i>	
Macronutrientes : momentos		TCo + P (n=14)	TCo + C (n=9)
Energia, Kcal	0	2212,38 (1979,38 ; 2459,63) ^a	2431,00 (1391,75; 2747,63) ^a
	12	1844,75 (1705,75 ; 2411,38) ^a	2100,50 (1526,42;2551,38) ^a
	24	1864,00 (1574,63; 2487,75) ^a	1800,75 (1652,88; 2676,31) ^a
Carboidratos, %	0	55,53 (51,06; 58,87) ^a	57,07 (48,90; 60,91) ^a
	12	51,37 (47,84; 54,04) ^a	56,53 (45,74; 59,70) ^a
	24	50,68 (47,53; 53,99) ^a	56,07 (48,89; 59,39) ^a
Carboidratos, gr	0	311,61(228,75; 336,29) ^a	346,90 (157,06; 392,20) ^a
	12	242,23 (205,07; 316,39) ^a	257,63 (218,82; 311,56) ^a
	24	256,25 (215,71; 330,28) ^a	256,24 (226,68; 337,24) ^a
Proteínas, %	0	16,78 (15,52; 19,51) ^a	16,64 (13,85; 18,01) ^a
	12	18,10 (15,83; 20,03) ^a	16,89 (16,17; 18,77) ^a
	24	16,80 (14,68; 18,83) ^a	15,38 (14,15; 19,30) ^a
Proteínas, gr	0	89,41 (74,99; 104,47) ^a	76,87 (61,99; 111,73) ^a
	12	86,25 (80,61; 119,02) ^a	93,74 (66,27; 110,92) ^a
	24	102,81 (74,09; 111,67) ^a	92,64 (69,83; 114,62) ^a
Lipídeos, %	0	27,18 (24,19; 32,27) ^a	29,99 (21,95; 33,37) ^a
	12	30,35 (26,31; 35,14) ^a	30,65 (24,22; 36,43) ^a
	24	31,83 (29,06; 34,63) ^a	24,73 (22,50; 32,42) ^a
Lipídeos, gr	0	70,56 (55,50; 93,91) ^a	67,92 (45,26; 103,84) ^a
	12	73,74 (58,04; 82,97) ^a	58,48 (46,49; 92,80) ^a
	24	68,89 (52,23; 92,68) ^a	54,75 (42,75; 87,67) ^a
Fibras, gr	0	17,76 (15,70; 25,68) ^a	18,57 (12,22; 38,76) ^a
	12	16,54 (14,38; 17,67) ^a	20,46 (15,59; 29,10) ^a
	24	15,44 (12,70; 22,68) ^a	14,29 (13,66; 29,85) ^a

(*) Teste de Friedman para amostras dependentes. Resumo descritivo em mediana e quartís. Letras diferentes indicam diferença entre dois momentos ($p < 0,05$ – Teste de Dunn)

Tabela 8. Resultados descritivos referentes ao consumo alimentar de micronutrientes entre os tratamentos e momentos de observações

Grupos de tratamento			
Micronutrientes : momentos		TCo + P (n=14)	TCo + C (n=9)
Cálcio, mg	0	936,20 (653,76; 1039,07) ^a	1116,25 (601,47; 1201,87) ^a
	12	799,22 (689,18; 969,01) ^a	631,39 (515,90; 1083,75) ^a
	24	742,38 (583,92; 826,78) ^a	1000,37 (502,68; 1119,67) ^a
Ferro, mg	0	13,37 (10,71; 15,64) ^a	9,67 (8,05; 15,27) ^a
	12	13,02 (10,57; 18,48) ^a	12,42 (7,31; 14,14) ^a
	24	13,45 (10,63; 16,11) ^a	12,75 (7,71; 14,63) ^a
Vitamina A, mcg	0	617,67 (476,46; 1378,81) ^a	745,23 (578,98; 1026,26) ^a
	12	541,18 (483,07; 891,70) ^a	552,98 (469,04; 790,93) ^a
	24	535,75 (345,18; 1203,61) ^a	846,13 (528,38; 1046,96) ^a
Vitamina C, mg	0	113,92 (76,06; 207,29) ^a	148,04 (48,65; 429,56) ^a
	12	133,92 (68,37; 193,43) ^a	91,28 (62,96; 130,36) ^a
	24	103,83 (45,68; 139,93) ^a	121,53 (48,13; 203,25) ^a
Vitamina E, mg	0	10,17 (6,22; 11,71) ^a	6,71 (2,16; 9,95) ^a
	12	8,40 (5,75; 12,72) ^a	10,83 (7,19; 12,49) ^a
	24	7,87 (5,31; 13,00) ^a	13,48 (8,48; 14,29) ^a
Zinco, mg	0	9,23 (6,77; 12,04) ^a	8,42 (4,85; 11,60) ^a
	12	10,89 (7,11; 13,76) ^a	9,67 (7,41; 19,16) ^a
	24	10,64 (6,93; 13,00) ^a	13,58 (6,60; 16,90) ^a
Sódio, mg	0	2942,12 (2131,66; 3747,35) ^a	2321,82 (1415,46; 3392,04) ^a
	12	2859,45 (2378,02; 4075,88) ^a	2669,50 (1849,24; 3531,73) ^a
	24	2498,95 (2061,63; 3730,93) ^a	2110,25 (1241,79; 3286,27) ^a
Ácido fólico, mcg	0	178,77 (138,92; 259,69) ^a	230,60 (89,47; 355,49) ^a
	12	190,74 (169,83; 246,14) ^a	149,98 (107,67; 219,40) ^a
	24	222,50 (171,60; 242,21) ^a	173,32 (101,72; 267,42) ^a

(*) Teste de Friedman para amostras dependentes. Resumo descritivo em mediana e quartís. Letras diferentes indicam diferença entre dois momentos ($p < 0,05$ – Teste de Dunn)

7.4 Avaliação da frequência e da intensidade dos efeitos adversos do tratamento antiviral

A Tabela 9 revela a frequência dos efeitos adversos advindos do tratamento medicamentoso. Em 24 semanas do estudo os indivíduos do grupo TCo + C reduziram as frequências de relatos para mialgia, disgeusia, dor de cabeça, redução do desejo sexual e queda de cabelo comparado ao TCo + P.

A hipoanorexia e a indisposição também melhoraram no grupo com cogumelo *A. brasiliensis*, após 24 semanas de tratamento terapêutico, apesar de apresentarem maiores frequências de relatos no início do estudo, comparados aos que receberam placebo.

Houve menor frequência de boca seca nos indivíduos do grupo TCo + C no momento inicial comparado aos controles, mas, com aumento deste relato após 12 semanas de seguimento terapêutico.

O grupo TCo + P apresentou piora quanto a falta de apetite, a disgeusia, a insônia, a dispnéia e a queda de cabelo nas 12 e 24 semanas do seguimento.

O relato de mialgia foi aumentado em 24 semanas e a cefaléia a partir de 12 semanas de acompanhamento no grupo TCo + P.

Tabela 9. Resultados percentuais da frequência dos efeitos adversos advindos do tratamento medicamentoso (interferon peguilado e ribavirina) para hepatite C nos grupos TCo + P e TCo + C

Grupos de tratamento				
Efeitos adversos : momentos	TCo + P (n=14)	TCo + C (n=9)	p-valor (*,1)	
Mialgia	0 ⁽²⁾	28,6 ^a	66,7 ^a	0,102
	12 ⁽²⁾	64,3 ^a	66,7 ^a	1,0
	24 ⁽²⁾	71,4 ^a	22,22 ^b	0,036
Disgeusia	0 ⁽²⁾	21,4 ^a	44,4 ^a	0,363
	12 ⁽²⁾	71,4 ^a	55,6 ^a	0,657
	24 ⁽²⁾	50 ^a	0 ^b	0,019

Tabela 9 (Cont.). Resultados percentuais da frequência dos efeitos adversos advindos do tratamento medicamentoso (interferon peguilado e ribavirina) para hepatite C nos grupos TCo + P e TCo + C

Cefaléia	0 ⁽²⁾	21,2 ^a	66,7 ^a	0,077
	12 ⁽²⁾	85,7 ^a	77,8 ^a	1,0
	24 ⁽²⁾	71,4 ^a	22,2^b	0,036
Redução do desejo sexual	0 ⁽²⁾	21,4 ^a	55,6 ^a	0,179
	12 ⁽²⁾	50 ^a	66,7 ^a	0,669
	24 ⁽²⁾	50 ^a	0^b	0,019
Queda de cabelo	0 ⁽²⁾	7,1 ^a	44,4 ^a	0,056
	12 ⁽²⁾	64,3 ^a	55,6 ^a	1,0
	24 ⁽²⁾	50 ^a	0^b	0,019
Falta de apetite	0 ⁽²⁾	14,3 ^a	77,8^b	0,07
	12 ⁽²⁾	71,4 ^a	77,8 ^a	1,0
	24 ⁽²⁾	50 ^a	0^b	0,019
Indisposição	0 ⁽²⁾	28,6^b	77,8 ^a	0,036
	12 ⁽²⁾	64,3 ^a	77,8 ^a	0,657
	24 ⁽²⁾	64,3 ^a	11,1^b	0,029
Boca seca	0 ⁽²⁾	71,4 ^a	22,2 ^b	0,036
	12 ⁽²⁾	28,6 ^a	77,8 ^b	0,036
	24 ⁽²⁾	78,6 ^a	55,6^a	0,363
Irritação	0 ⁽²⁾	64,3 ^a	77,8 ^a	0,657
	12 ⁽²⁾	92,9 ^a	77,8 ^a	0,538
	24 ⁽²⁾	78,6 ^a	22,2 ^a	0,089
Fadiga	0 ⁽²⁾	50 ^a	66,7 ^a	0,669
	12 ⁽²⁾	92,9 ^a	77,8 ^a	0,538
	24 ⁽²⁾	78,6 ^a	44,4 ^a	0,179
Hiporexia	0 ⁽²⁾	21,4 ^a	55,6 ^a	0,179
	12 ⁽²⁾	57,1 ^a	77,8 ^a	0,400
	24 ⁽²⁾	50 ^a	33,3 ^a	0,669
Insônia	0 ⁽²⁾	21,4 ^a	66,7 ^a	0,077
	12 ⁽²⁾	64,3 ^a	66,7 ^a	1,0
	24 ⁽²⁾	42,9 ^a	22,2 ^a	0,400
Náuseas	0 ⁽²⁾	21,4 ^a	33,3 ^a	0,643
	12 ⁽²⁾	57,1 ^a	33,3 ^a	0,400
	24 ⁽²⁾	42,9 ^a	11,1 ^a	0,179
Dificuldade de concentração	0 ⁽²⁾	50 ^a	77,8 ^a	0,228
	12 ⁽²⁾	57,1 ^a	33,3 ^a	0,400
	24 ⁽²⁾	35,7 ^a	77,8 ^a	0,089
Febre	0 ⁽²⁾	21,4 ^a	66,7 ^a	0,077
	12 ⁽²⁾	71,04 ^a	66,7 ^a	1,0
	24 ⁽²⁾	50 ^a	33,3 ^a	0,669
Dispnéia	0 ⁽²⁾	28,6 ^a	44,4 ^a	0,657
	12 ⁽²⁾	71,4 ^a	55,6 ^a	0,657
	24 ⁽²⁾	50 ^a	11,1 ^a	0,086

Tabela 9. Resultados percentuais da frequência dos efeitos adversos advindos do tratamento medicamentoso (interferon peguilado e ribavirina) para hepatite C nos grupos TCo + P e TCo + C

Ansiedade	0 ⁽²⁾	42,9 ^a	77,8 ^a	0,197
	12 ⁽²⁾	78,6 ^a	66,7 ^a	0,643
	24 ⁽²⁾	64,3 ^a	44,4 ^a	0,417
Entendimento da família	0 ⁽²⁾	14,3 ^a	11,1 ^a	1,0
	12 ⁽²⁾	28,6 ^a	11,1 ^a	0,611
	24 ⁽²⁾	14,3 ^a	0 ^a	0,502
Dificuldade financeira	0 ⁽²⁾	14,3 ^a	55,6 ^a	0,066
	12 ⁽²⁾	35,7 ^a	55,6 ^a	0,417
	24 ⁽²⁾	50 ^a	22 ^a	0,228
Coceira	0 ⁽²⁾	14,3 ^a	33,3 ^a	0,343
	12 ⁽²⁾	42,9 ^a	22,2 ^a	0,400
	24 ⁽²⁾	28,6 ^a	11,1 ^a	0,611
Falta de apoio familiar	0 ⁽²⁾	21,4 ^a	11,1 ^a	1,0
	12 ⁽²⁾	35,7 ^a	11,1 ^a	0,340
	24 ⁽²⁾	14,3 ^a	0 ^a	0,502

^(*) Teste exato de Fisher. ⁽¹⁾ p-valor: diferença entre grupos de tratamento, ⁽²⁾ letras diferentes indicam p<0,05 (Teste de McNemar) e, conseqüentemente, diferença significativa entre os momentos de observação em relação ao percentual de pacientes com determinado efeito adverso. TCo + P = tratamento convencional e placebo; TCo + C = tratamento convencional e cogumelo. 0=início; 12 e 24 semanas de estudo.

Os resultados de frequência quanto à intensidade dos efeitos adversos estão apresentados na tabela 10.

No momento 0, houve maior frequência de ausência quanto ao relato boca seca para o grupo TCo + C, já para o grupo placebo, as maiores ausências foram para cefaléia, queda de cabelo, indisposição, hipoanorexia, insônia e febre

No momento 12, houve menor intensidade de relatos quanto à boca seca e insônia para o grupo TCo + P, quando comparado ao grupo TCo + C.

Após 24 semanas do tratamento convencional concomitante ao uso do *A. brasiliensis*, este grupo apresentou menor intensidade dos relatos para mialgia, disgeusia, cefaléia, redução do desejo sexual, queda de cabelo, indisposição, irritabilidade e hipoanorexia, comparados àqueles com ingestão de placebo.

Tabela 10. Intensidade (%) dos efeitos adversos advindos do tratamento medicamentoso (interferon peguilado e ribavirina) para hepatite C nos grupos TCo + P e TCo + C

Efeitos adversos: momentos	Grupos de tratamento							p-valor (*,1)
	TCo + P (n=14)			TCo + C (n=9)				
	Ausente (%)	Leve:moderado (%)	Intenso (%)	Ausente (%)	Leve:moderado (%)	Intenso (%)		
Mialgia	0 ⁽²⁾	71,4 ^a	21,47 ^a	7,1 ^a	33 ^a	33 ^a	33 ^a	0,127
	12 ⁽²⁾	35,7 ^a	57,1 ^a	7,1 ^a	33,3 ^a	44,4 ^a	22,2 ^a	0,710
	24 ⁽²⁾	28,6 ^a	64,3 ^a	7,1 ^a	77,8 ^a	22,2 ^a	0 ^a	0,058
Disgeusia	0 ⁽²⁾	78,6^a	14,3^a	7,1^a	55,6 ^a	22,2 ^a	22,2 ^a	0,538
	12 ⁽²⁾	28,6^b	57,1^b	14,3^b	44,4 ^a	33,3 ^a	22,2 ^a	0,529
	24 ⁽²⁾	50^{a,b}	42,9^{a,b}	7,1^{a,b}	100 ^a	0 ^a	0 ^a	0,032
Cefaléia	0 ⁽²⁾	78,6 ^a	21,4 ^a	0 ^a	33,3 ^a	33,3 ^a	33,3 ^a	0,035
	12 ⁽²⁾	14,3 ^a	42,9 ^a	42,9 ^a	22,2 ^a	44,4 ^a	33,3 ^a	1,0
	24 ⁽²⁾	28,6 ^a	35,7 ^a	35,7 ^a	77,8 ^a	22,2 ^a	0 ^a	0,045
Redução do desejo sexual	0 ⁽²⁾	78,6 ^a	14,3 ^a	7,1 ^a	44,4 ^a	22,2 ^a	33,3 ^a	0,235
	12 ⁽²⁾	50 ^a	35,7 ^a	14,3 ^a	33,3 ^a	44,4 ^a	22,2 ^a	0,741
	24 ⁽²⁾	50 ^a	28,6 ^a	21,4 ^a	100 ^a	0 ^a	0 ^a	0,054
Queda de cabelo	0 ⁽²⁾	92,9 ^a	0 ^a	7,1 ^a	55,6 ^a	11,1 ^a	33,3 ^a	0,056
	12 ⁽²⁾	35,7 ^a	42,9 ^a	21,4 ^a	44,4 ^a	44,4 ^a	11,1 ^a	1,0
	24 ⁽²⁾	50 ^a	35,7 ^a	14,3 ^a	100 ^a	0 ^a	0 ^a	0,035
Indisposição	0 ⁽²⁾	71,4 ^a	28,6 ^a	0 ^a	22,2 ^a	44,4 ^a	33,3 ^a	0,019
	12 ⁽²⁾	35,7 ^a	35,7 ^a	28,6 ^a	22,2 ^a	44,4 ^a	33,3 ^a	0,874
	24 ⁽²⁾	35,7 ^a	21,4 ^a	42,9 ^a	88,9 ^a	11,1 ^a	0 ^a	0,037
Boca seca	0 ⁽²⁾	28,6^a	21,4^a	50^a	77,8^a	22,2^a	0^a	0,023
	12 ⁽²⁾	71,4^a	21,4^a	7,1^a	22,2^a	55,6^a	22,6^a	0,055
	24 ⁽²⁾	21,4^{a,b}	35,7^{a,b}	42,9^{a,b}	44,4^{a,b}	33,3^{a,b}	22,2^{a,b}	0,496
Irritação	0 ⁽²⁾	35,7 ^a	57,1 ^a	7,1 ^a	22,2 ^a	33,3 ^a	44,4 ^a	0,182
	12 ⁽²⁾	7,1 ^a	50 ^a	42,9 ^a	22,2 ^a	22,2 ^a	55,6 ^a	
	24 ⁽²⁾	21,4 ^a	28,6 ^a	50 ^a	77,8 ^a	22,2 ^a	0 ^a	0,008
Fadiga	0 ⁽²⁾	50 ^a	50 ^a	0 ^a	33,3 ^a	22,2 ^a	44,4 ^a	0,253
	12 ⁽²⁾	7,1 ^a	57,1 ^a	35,7 ^a	22,2 ^a	44,4 ^a	33,3 ^a	0,710
	24 ⁽²⁾	21,4 ^a	42,9 ^a	35,7 ^a	55,5 ^a	22,2 ^a	22,2 ^a	0,362
Hiporexia	0 ⁽²⁾	85,7 ^a	14,3 ^a	0 ^a	22,2 ^a	22,2 ^a	55,6 ^a	<0,001
	12 ⁽²⁾	28,6 ^a	42,9 ^a	28,6 ^a	22,2 ^a	33,3 ^a	44,4 ^a	0,755
	24 ⁽²⁾	50 ^a	21,4 ^a	28,6 ^a	100 ^a	0 ^a	0 ^a	0,054
Insônia	0 ⁽²⁾	78,6 ^a	21,4 ^a	0 ^a	33,3 ^a	33,3 ^a	33,3 ^a	0,035
	12 ⁽²⁾	35,7 ^a	35,7 ^a	28,6 ^a	33,3 ^a	22,2 ^a	44,4 ^a	0,865
	24 ⁽²⁾	57,1 ^a	14,3 ^a	28,6 ^a	77,8 ^a	11,1 ^a	11,1 ^a	0,816

Tabela 10 (Cont.). Intensidade (%) dos efeitos adversos advindos do tratamento medicamentoso (interferon peguilado e ribavirina) para hepatite C nos grupos TCo + P e TCo + C

Náuseas	0 ⁽²⁾	78,6 ^a	21,4 ^a	0 ^a	66,7 ^a	22,2 ^a	11,1 ^a	0,762
	12 ⁽²⁾	42,9 ^a	50 ^a	7,1 ^a	66,7 ^a	22,2 ^a	11,1 ^a	
	24 ⁽²⁾	57,1 ^a	21,4 ^a	21,4 ^a	88,9 ^a	11,1 ^a	0 ^a	0,293
Dificuldade de concentração	0 ⁽²⁾	50 ^a	21,4 ^a	28,6 ^a	22,2 ^a	55,6 ^a	22,2 ^a	0,274
	12 ⁽²⁾	42,9 ^a	28,6 ^a	28,6 ^a	66,7 ^a	22,2 ^a	11,1 ^a	0,527
	24 ⁽²⁾	64,3 ^a	28,6 ^a	7,1 ^a	22,2 ^a	33,3 ^a	44,4 ^a	0,545
Febre	0 ⁽²⁾	78,6 ^a	14,3 ^a	7,1 ^a	33,3 ^a	22,2 ^a	44,4 ^a	0,048
	12 ⁽²⁾	28,6 ^a	50 ^a	21,4 ^a	33,3 ^a	44,4 ^a	22,2 ^a	1,0
	24 ⁽²⁾	50 ^a	28,6 ^a	21,4 ^a	66,7 ^a	33,3 ^a	0 ^a	0,253
Dispneia	0 ⁽²⁾	71,4 ^a	28,6 ^a	55,6 ^a	33,3 ^a	11,1 ^a	22,2 ^a	0,620
	12 ⁽²⁾	28,6 ^a	64,3 ^a	71,3 ^a	44,4 ^a	55,6 ^a	0 ^a	0,794
	24 ⁽²⁾	50 ^a	28,6 ^a	21,4 ^a	88,9 ^a	0 ^a	11,1 ^a	0,155
Ansiedade	0 ⁽²⁾	57,1 ^a	35,7 ^a	7,1 ^a	22,2 ^a	33,3 ^a	44,4 ^a	0,102
	12 ⁽²⁾	21,4 ^a	57,1 ^a	21,4 ^a	33,3 ^a	22,2 ^a	44,4 ^a	0,272
	24 ⁽²⁾	35,7 ^a	28,6 ^a	35,7 ^a	43,5 ^a	34,8 ^a	21,7 ^a	0,165
Entendimento da família	0 ⁽²⁾	85,7 ^a	14,3 ^a	100 ^a	88,9 ^a	11,1 ^a	100 ^a	1,0
	12 ⁽²⁾	71,4 ^a	14,3 ^a	14,3 ^a	88,9 ^a	11,1 ^a	0 ^a	0,766
	24 ⁽²⁾	85,7 ^a	14,3 ^a	100 ^a	100 ^a	0 ^a	100 ^a	0,502
Dificuldade financeira	0 ⁽²⁾	85,7 ^a	7,1 ^a	7,1 ^a	44,4 ^a	33,3 ^a	22,2 ^a	0,102
	12 ⁽²⁾	64,3 ^a	7,1 ^a	28,6 ^a	44,4 ^a	22,2 ^a	33,3 ^a	0,603
	24 ⁽²⁾	50 ^a	7,1 ^a	42,9 ^a	77,8 ^a	11,1 ^a	11,1 ^a	0,285
Coceira	0 ⁽²⁾	85,7 ^a	0 ^a	14,3 ^a	66,7 ^a	11,1 ^a	22,2 ^a	0,396
	12 ⁽²⁾	57,1 ^a	28,6 ^a	14,3 ^a	77,8 ^a	0 ^a	22,2 ^a	0,330
	24 ⁽²⁾	71,4 ^a	14,3 ^a	14,3 ^a	88,9 ^a	11,1 ^a	0 ^a	0,766
Falta de apoio familiar	0 ⁽²⁾	78,6 ^a	14,3 ^a	7,1 ^a	88,9 ^a	11,1 ^a	0 ^a	1,0
	12 ⁽²⁾	64,3 ^a	21,4 ^a	14,3 ^a	88,9 ^a	11,1 ^a	0 ^a	0,485
	24 ⁽²⁾	85,7 ^a	14,3 ^a	100 ^a	100 ^a	0 ^a	100 ^a	0,502

(¹) Teste exato de Fisher. (²) p-valor: diferença entre grupos de tratamento, (²) letras diferentes indicam p<0,05 (Teste de McNemar) e, conseqüentemente, diferença significativa entre os momentos de observação em relação ao percentual de pacientes com determinado efeito adverso. Categorias de intensidade dos efeitos colaterais: Ausente:0; leve e moderada:1 a 3; intensa:4 a 6.TCo + P = tratamento convencional e placebo; TCo + C = tratamento convencional e cogumelo. 0=início; 12 e 24 semanas de estudo.

7.5- Avaliação da resposta bioquímica hepática

A Tabela 11 mostra os valores médios das variáveis bioquímicas de lesão hepática entre os grupos de tratamento e momentos de observações. Quando estratificou-se entre grupos de tratamento, observou-se que o grupo TCo + C apresentou redução significativa do valor médio de albumina no início do estudo, comparado ao grupo placebo. Em 24 semanas, o grupo TCo + C,

apresentou queda significativa de TGP, enquanto que o grupo TCo + P apresentou redução de TGO, TGP e BT. Houve manutenção dos valores de albumina em 24 semanas de observações.

Tabela 11. Resultados descritivos referentes as comparações de variáveis bioquímicas entre os tratamentos e momentos de observações

Grupos de tratamento				
Variáveis bioquímicas : momentos	TCo + P (n=14)	TCo + C (n=9)	p-valor	
Transaminase glutâmico oxalacética, U/l	0	59 (35,0 ; 86,2) ^a	64 (42 ; 106) ^a	0,361 ⁽¹⁾
	12	30 (25,5 ; 53,0) ^b	42 (32,5 ; 50) ^b	0,257 ⁽¹⁾
	24	35,5 (24,75 ; 43,25) ^b	44 (36 ; 71,5) ^b	0,067 ⁽¹⁾
p-valor	0,002⁽³⁾	0,068 ⁽³⁾		
Transaminase glutâmico pirúvica, U/l	0	81,42 ± 41,14	97,77 ± 58,86 ^a	0,440 ⁽²⁾
	12	44,57 ± 16,18	45,66 ± 15,33 ^b	0,873 ⁽²⁾
	24	40,28 ± 12,83	50,0 ± 22,86 ^b	0,204 ⁽²⁾
p-valor	0,001⁽⁴⁾	0,001⁽⁴⁾		

(1) Teste de Mann-Whitney para amostras independentes. Resumo em mediana e quartis. (2) Teste t de Student para amostras independentes. Resumo em média e desvio-padrão. Teste de Friedman para amostras dependentes. Letras iguais indicam $p > 0,05$ pelo teste de Dunn. ANOVA para amostras dependentes. Letras iguais indicam $p > 0,05$ pelo teste de Newman-Keuls. TCo + P = tratamento convencional e placebo; TCo + C = tratamento convencional e cogumelo. 0=início; 12 e 24 semanas de estudo.

DISCUSSÃO

8 Discussão

Indivíduos com HC buscam métodos terapêuticos diversos, optando pela associação das TC ao tratamento convencional em função do comprometimento do estado nutricional, dos efeitos adversos da terapia antiviral tradicional e eventual falha do tratamento medicamentoso (Seeff et al., 2001).

Observou-se, em estudo prévio, que o Ab oferecido, via oral, para indivíduos em HC durante tratamento antiviral, parecia não influenciar positivamente o estado nutricional, a bioquímica hepática e a frequência dos efeitos adversos das drogas antivirais, mas em função do delineamento do estudo não foi possível atribuir ao cogumelo estes efeitos (Menezes, 2005). Entretanto, os resultados apoiam a hipótese de que este cogumelo poderia ter efeitos positivos. Assim, optou-se pela continuidade desta linha de investigação.

Tendo em vista que as alterações no estado nutricional (tanto excesso de peso corporal e desnutrição) e os efeitos adversos da terapia antiviral possam ser atributos para redução da adesão e resposta ao tratamento antiviral, ressalta-se a importância de se estudar intervenções que possam reduzir ou minimizar tais efeitos.

O presente estudo avaliou o(s) efeito(s) da TC, *Agaricus brasiliensis* (cogumelo medicinal), sobre: o estado nutricional, os efeitos adversos da terapia antiviral e a resposta bioquímica hepática -, em indivíduos com VHC positivo em tratamento medicamentoso convencional.

Foram acompanhados 23 indivíduos com HC, em tratamento medicamentoso convencional, dentre os quais, 9 receberam 5g de Ab, como tratamento suplementar, durante 24 semanas. Vale ressaltar que inicialmente 20 pacientes tinham sido alocados para receberem o Ab, mas 9 deixaram de ingerí-lo em função do sabor, o que pode ser uma limitação ao uso frequente desta TC. Os resultados mostraram, ausência de efeito do Ab sobre o estado nutricional e a resposta bioquímica hepática. No entanto, houve redução

significativa de frequência e intensidade de variáveis representativas dos efeitos adversos da terapia antiviral.

Neste estudo optou-se por incluir apenas homens por causa da maior prevalência de casos deste sexo. Silva (2001), que detectou, no ambulatório onde realizou o atual estudo, maior incidência de homens com hepatite C. Gonçalves et al. (2008) afirmam que não há evidências que comprovem maior suscetibilidade dos homens à infecção viral, indicando a maior ocorrência em homens, provavelmente, devido a fatores comportamentais. O predomínio de indivíduos do gênero masculino com VHC também foi observado em outros estudos, em Santa Catarina (69,59%), São Paulo (69,3%) e Belém (74,1%) (Monteiro, 2002).

A faixa etária dos indivíduos estudados variou de 30 a 60 anos de idade, permitindo comparação com outros estudos. Esta é a faixa etária mais acometida pela infecção segundo a literatura. Demonstra-se que infecções pelo VHC são predominantes em indivíduos entre 30 e 49 anos de idade (Thomson e Finch, 2005).

Quanto ao estadiamento da fibrose hepática, os grupos estudados variaram, devendo-se esta diferença ao acaso: o grupo TCo + C apresentou pior lesão (maior estadiamento: 3 e 4), enquanto o grupo TCo + P, menor estadiamento (1 e 2). A piora da lesão hepática pode ser caracterizada pelo estágio da fibrogênese. No entanto, pode-se especular que a idade média maior, no grupo que usou cogumelo, tenha contribuído para o estágio mais grave em função do maior tempo de exposição à doença ou à própria degeneração ocorrida com a idade (Chen e Morgan, 2006). Contudo, este dado passa a ter valor se a alteração bioquímica funcional ocorrer da mesma forma.

Nenhum paciente foi considerado desnutrido pelo IMC. Ao contrário, a prevalência de excesso de peso corporal foi alta, 75% e 35% nos grupos placebo e cogumelo, respectivamente, concordando com os estudos de Carreira (2004), Gottschall et al. (2004) e Cornacini et al. (2006), os quais revelaram 62% de excesso de peso em cirróticos com HC. Focaccia et al. (2004) descreveram excesso de peso em 51% dos pacientes com infecção pelo VHC no Brasil, superior ao demonstrado por Monteiro e Conde (1999), os quais identificaram excesso de peso corporal em 38,5% na população

brasileira. Os pacientes estudados tem perfil nutricional compatível com o observado na população brasileira e o observado em outros estudos com indivíduos com hepatite C.

Porém, com o IMC isolado pode não ser adequado para avaliar este grupo de pacientes, o que está de acordo com Roongpisuthipong et al. (2001), Zaina et al. (2003) e Gottschall et al. (2004), por causa da possível influência de retenção hídrica, é relevante associar outros parâmetros para o diagnóstico nutricional, como adotado no presente estudo. Quando se avaliou o estado nutricional pelo déficit de peso corporal, percebeu-se que dos 14 indivíduos do grupo TCo + P, 3 apresentaram perda de peso severa aos 3 (>7,5%) e 3 aos 6 meses (>10%); e do grupo TCo + C, 3 apresentaram perda de peso severa aos 3 (>7,5%) e 2 aos 6 meses (>10%). Isto demonstra que, apesar da situação de excesso de peso corporal, os indivíduos com hepatite C e em tratamento apresentam risco nutricional. Nos grupos cogumelo e placebo, respectivamente, 33,33 % e 21,42 % (12 semanas), 22,22 % e 21,42 % (24 semanas) apresentaram diagnóstico de risco nutricional (Blackburn et al., 1977), se considerada a perda de peso.

Concordando com o comportamento do peso ao longo do tratamento, notou-se reduções dos parâmetros antropométricos indicativos da composição corporal, de bioquímicos e de consumo alimentar em ambos os grupos.

Em estudo piloto, Cornacini et al. (2005) revelaram depleção do estado nutricional através da piora de dados antropométricos, de bioquímicos e de consumo alimentar, durante as 24 semanas de acompanhamento em pacientes com VHC e tratamento antiviral em uso ou não do cogumelo *A. brasiliensis*, concluindo que o tratamento medicamentoso pode comprometer o estado nutricional.

Assim, a casuística estudada apresenta características compatíveis com as dos pacientes com hepatite C em geral.

A utilização do Ab, no atual estudo, não modificou os parâmetros antropométricos (Tabela 3) quando comparado ao grupo placebo. No entanto, o grupo TCo + C, que tinha pior lesão hepática (fibrose 3 e 4), apresentou menor redução do IMC, da CB, da CMB e da AMB (parâmetros representativos de massa muscular), o que não era esperado. Tais resultados são contraditórios em relação a outros descritos em pesquisas afins (Caregaro et

al., 1996; Riggio et al., 1997, Maio et al., 2004), pois as alterações metabólicas e nutricionais estão relacionadas ao grau de comprometimento hepatocelular. Em situações de intensa disfunção hepática há um desequilíbrio entre processos catabólicos e anabólicos, condicionando o indivíduo à desnutrição protéico-calórica (Mc Cullough et al., 1989, Jesus et al., 2000; Maio et al., 2004), com depleção dos estoques de massa muscular e ou gordura (Caregaro et al., 1996; Riggio et al., 1997)

Com relação aos dados de composição corporal (Tabela 4), houve comportamento semelhante às variáveis antropométricas, demonstrando a ausência de efeito do Ab nestes parâmetros.

Vale descrever que, mesmo sem resultado estatístico significativo, o grupo TCo + C apresentou evolução insatisfatória em relação à composição corporal, avaliada pela BIA, com aumento da MGC e IMCG, e redução da MMC e IMCM, comparados aos indivíduos do grupo TCo + P. O ocorrido diverge de outros estudos afins, os quais demonstram comprometimento no estoque de tecido adiposo nos hepatopatas moderados e graves (Kulig et al., 1996, Roongpisuthipong et al., 2001; Okita, 2004, Marsano et al., 2005), sendo esta depleção explicada pelo aumento da lipogênese inicial e posterior exacerbação da oxidação de lipídeos (Tajica et al., 2002).

No entanto, Madden e Morgan (1994), após avaliar gordura corporal em cirróticos através de dobras cutâneas e BIA, observaram que este último método superestimou o percentual de gordura corporal. O mesmo foi detectado no presente estudo, já que a DCT foi reduzida durante o acompanhamento, com aumento da reserva de tecido adiposo estimada pela BIA.

A ressalva procede em função da redução do conteúdo de ACT no grupo cogumelo, visto ser interessante, considerando a maior gravidade da doença hepática e a conseqüente tendência à retenção de sódio e água em decorrência da vasodilatação e hiperaldosteronismo, consonante aos resultados apresentados por Fabris et al. (1996), que também demonstraram redução da ACT em pacientes com HC e tratamento com interferon alfa, e controverso ao estudo de Ferreira-Figueiredo et al. (2005), os quais encontraram em cirróticos, moderados ou graves, o aumento da ACT proveniente da água extracelular.

O método da BIA de frequência única é seguro, não invasivo e de baixo custo, por isso é adequado para se avaliar indivíduos saudáveis (Lukaski, 1986); mas na cirrose hepática (Crawford et al., 1993; McCullough et al., 1993; Lehnert et al., 2001) o valor da BIA é limitado (Holt et al., 1994) em função das mudanças na água corporal intra e extracelular, portanto, os resultados deverão ser interpretados com cautela. A redução da ACT pode ser justificada no referente grupo em função da redução da MMC e IMCM, sendo a água um dos componentes da MMC.

Para os componentes da BIA, nenhuma alteração importante foi visualizada em função do uso do Ab, o que difere de forma contrária aos resultados apresentados por Fabris et al. (1996). Estes detectaram diferença significativa nos valores de R, de Xc e do AF após 24, 48 e 72 horas, em pacientes com HC e tratamento com interferon alfa, quando comparados a controles.

A redução dos valores de R podem caracterizar hiperhidratação e ascite (Mattar et al., 1995), fato não evidenciado, o que estava em concordância com a ausência de ascite ou edema. A redução, mesmo não significativa dos valores de Xc no grupo TCo + C, pode ser sinal de alerta para retratar diminuição de MMC e intracelular (Coppini et al., 1998), como evidenciado na Tabela 5. O AF pode estimar um “estado de doença” relacionado à depleção nutricional (Schelting et al., 1992; Jacobs et al., 1997; Coppini et al., 1998), sendo de maior redução para o grupo cogumelo. Este componente tem sido reportado como bom indicador de prognóstico nutricional em pacientes com HIV (Gibi et al., 1995; Ott et al., 1995; Schwent et al., 2000), em pacientes renais (Jacobs et al., 1997), em pacientes sépticos (Gibi et al., 1995) e em doentes críticos (Mattar et al., 1995), portanto, deve ser acompanhado. Silva et al. (2003) revelaram que o AF diminuiu significativamente com a piora do estado nutricional.

Quanto à avaliação bioquímica nutricional, verificou-se que a albumina apresentou-se preservada durante todo o estudo, em ambos os grupos. No entanto, o grupo TCo + C revelou valor médio significativamente menor quando comparado aos controles no momento inicial.

Já era esperado, no início, que o grupo cogumelo apresentasse valor médio de albumina inferior ao grupo controle, pois esta proteína plasmática é considerada de síntese hepática e pode ser influenciada por diferentes fatores não nutricionais, tais como síntese hepática reduzida, aumento do catabolismo, nível de hidratação, alteração na permeabilidade capilar, infecção, inflamação, etc. (Selberg e Sel, 2001; Bottoni et al., 2002), sendo sua redução justificada pela gravidade da lesão hepática no grupo suplementado. Porém, seu significado nutricional é controverso (Feldman, 1990), podendo ser pouco sensível e sujeito a falsos resultados.

Todavia, mesmo a albumina se apresentando com valor médio inferior ao grupo controle, é relevante ressaltar que o valor médio deste marcador, em ambos os grupos, estava dentro da faixa de normalidade (Blackburn et al., 1977). A albumina permanece normal até que ocorra prejuízo de mais de 70% da função hepática (Wendland, 2001; Dietitians of Canada, 2003), o que não é o caso dos pacientes contidos neste estudo, porque eles apresentavam função hepática compensada.

A relação entre estado nutricional e imunidade é evidente. A depressão da imunidade celular e humoral é fato a ser observado na medida em que o estado nutricional piora. Assim, a contagem total de linfócitos foi analisada, cujo objetivo foi avaliar as reservas imunológicas momentâneas, indicando as condições do mecanismo de defesa celular do organismo (Bottoni et al., 2002; Kamimura et al., 2002).

Ambos os grupos apresentaram linfocitopenia ($< 1500\text{mm}^3$) em 24 semanas de avaliação, revelando imunocompetência. A redução de linfócitos e leucócitos pode refletir estado nutricional deficiente (Bottoni et al., 2002; Cua et al., 2004) ou efeito adverso da terapia antiviral, sendo a leucopenia um dos fatores preponderantes à suspensão do tratamento medicamentoso para hepatite C (Fonseca, 1999; Collantes e Younossi, 2005; Vigani, 2007). O Ab tem capacidade de ativar os linfócitos NK (Natural Killer) (Fujimiya et al., 1998; Mizuno et al., 1998; Ahn et al., 2004), reforçando o sistema imunológico. No entanto, não houve efeito significativo desta TC nestas variáveis.

Hematócrito e hemoglobina aparecem como bons indicadores nutricionais na doença hepática viral, pois independem do metabolismo hepático, segundo Ritter e Gazzola (2006).

Houve redução significativa também de hematócrito, hemoglobina e hemácias; com manutenção da hemoglobina no grupo cogumelo, podendo ser justificado pela ação da ingestão da RIB. A RIB leva à anemia do padrão hemolítico em função da maior permanência da droga no interior dos eritrócitos, com lentificação dos processos de fosforilação, que são fundamentais para sua eliminação, promovendo hemólise extravascular e consequente redução das células do eritrograma. A anemia hemolítica, neste caso, é dose dependente (Ademek et al., 2004; Vigani, 2007).

O conhecimento do consumo alimentar objetiva prever o suprimento nutricional (Cintra et al., 1999; Marchesini et al., 2000) e atender as recomendações preconizadas para facilitar a regeneração dos hepatócitos (Wendland, 2001), manter o estado nutricional e o sistema imunológico (Kelley, 2001).

Segundo Kelley (2001), tanto a deficiência quanto o excesso de nutrientes podem afetar adversamente a atividade e o número de células imunológicas, desenvolvendo a imunodeficiência.

Com relação aos dados de consumo alimentar, observou-se semelhança no consumo energético de macro (carboidratos, proteínas e lipídeos) e micronutrientes (cálcio, ferro, vitamina A, E, C e zinco) nos grupos investigados. Isso não era esperado, pois havia a expectativa de que o grupo TCo + C apresentasse aumento na ingestão alimentar, em função da possível influência do uso do Ab na melhora quanto à frequência e à intensidade dos efeitos colaterais, tais como: hiporexia, disgeusia, cefaléia e indisposição. Estas exercem reflexo positivo no estado geral e, conseqüentemente, no consumo alimentar, como demonstrado em outros estudos (Ahn et al., 2004; Menezes, 2005).

Este estudo revela dados semelhantes aos apresentados por El-Shobaki et al. (2001) sobre a redução do consumo de energia, carboidratos, proteínas, lipídeos e fibras em indivíduos com HC em tratamento quando comparados a controles saudáveis. No entanto, no que se refere ao aumento da ingestão protéica nos grupos estudados, o resultado difere dos apresentados por El-Shobaki et al., 2001; Gottschall et al., 2004; Menezes, 2005; e Carvalho e Parise, 2006.

Segundo Gottschall et al. (2004), a baixa ingestão alimentar é frequentemente observada em pacientes com doença hepática, independente do estágio da doença e do fator etiológico, os pacientes recebem influências de hábitos culturais e falta-lhes orientação especializada. Isso induz a restrições desnecessárias de proteínas, de gorduras e de sódio. Tal observação encontra-se neste estudo também.

Carvalho e Parise (2006) revelam que a desnutrição proteico calórica está associada à baixa ingestão de calorias e proteínas, independente do fator etiológico (álcool ou VHC), reforçando a necessidade de se investigar o consumo alimentar nesta população.

Menezes (2005) revelou que pacientes com HC em tratamento antiviral, em uso ou não do Ab, apresentaram redução do consumo alimentar de macro e micronutrientes em 24 semanas de acompanhamento. Assim, o presente estudo está em concordância com esse resultado.

Hamer (2008) descreve que pacientes com hepatite C em tratamento com IFN e RIB apresentam redução da ingestão alimentar e do peso corporal, em consequência dos efeitos colaterais da terapia medicamentosa, requerendo intervenção dietética imediata.

Pode-se especular que a redução do consumo energético, de carboidratos, lipídeos e fibras possa ser atribuída aos efeitos adversos da terapêutica medicamentosa, mesmo no grupo suplementado, o qual revelou melhora da frequência e da intensidade quanto à hiporexia e à anorexia. O uso do Ab não foi eficiente para manter e ou melhorar a ingestão alimentar do grupo.

Optou-se por avaliar micronutrientes antioxidantes, uma vez que portadores do VHC apresentam alto estresse oxidativo e depleção de micronutrientes antioxidantes, sendo este processo potencializador da fibrogênese (Yadav et al., 2002).

A ingestão dos nutrientes antioxidantes (vitamina A, E, C e zinco) foi semelhante nos grupos e momentos, valendo ressaltar que o grupo TCo + C apresentou melhora na ingestão destes, apesar de não estatisticamente significativo, em 24 semanas de seguimento; exceto para vitamina C.

Pesquisas descrevem melhoras no processo inflamatório, no estresse oxidativo e na função hepática após uso de nutrientes antioxidantes na HC

(Jain et al., 2002, Mahmood et al., 2004, Ota et al., 2004, Melhem et al., 2005, Ko et al., 2005, Groenbaek et al., 2006)., portanto, a dieta atual deve ser reavaliada, a fim de se aumentar o consumo dos antioxidantes suplementares e dietéticos.

Quanto ao ferro, o grupo TCo + C apresentou aumento não significativo na ingestão, o qual foi diretamente proporcional ao maior consumo de proteína animal após introdução do Ab. Ressalta-se que excesso em consumo de ferro dietético mostra ser deletério na HC, em função da potencialização do estresse oxidativo, com conseqüente piora da lesão hepática (Basset et al., 1999; Tandon et al., 2000), portanto, nestes indivíduos a suplementação de ferro deve ser evitada (Iwasa et al., 2002; 2004).

Pacientes com HC, quando comparados a controles saudáveis, apresentam redução na ingestão de fósforo, zinco, magnésio, vitamina B1, B2, niacina, B6, B12, folato e vitamina E. Não houve queda na ingestão para cálcio, ferro e potássio (El-shobaki et al., 2001; Von Herbay et al., 1997). Neste estudo, os resultados são parcialmente consonantes, pois no grupo TCo + P observa-se redução no consumo para cálcio, vitamina A, C, E, e sódio; enquanto no grupo TCo + C, apenas redução para vitamina C, ácido fólico e sódio, com ausência significativa. O grupo cogumelo apresentou aumento no consumo de ferro, vitamina A, E, e zinco.

O principal resultado deste estudo deveu-se ao fato da ingestão do Ab ter influenciado positivamente sobre a frequência e a intensidade dos efeitos adversos da terapia medicamentosa convencional nos momentos investigados.

Entre os denominados “produtos naturais”, várias espécies de cogumelos comestíveis e medicinais têm sido exploradas quanto ao seu potencial medicinal (Mattila et al., 2000; Seeff et al., 2001; Mattila et al., 2001; Manzi et al., 2001; Mau et al., 2001), especialmente devido a sua comprovada capacidade de modulação da resposta imune.

De fato, a maioria dos basidiomicetos contém polissacarídeos, biologicamente ativos, sendo a β -glucana o grupo de polissacarídeos mais estudado (Wasser et al., 2002; Lull et al., 2005).

Assim, as TC promovem efeitos benéficos para a saúde do homem quando aplicadas coadjuvantes aos tratamentos convencionais. Têm sido

demonstrados os efeitos positivos do Ab sobre vários parâmetros, principalmente ao tratamento de câncer. No entanto, ao tratamento de HC, este estudo é o primeiro no Brasil em nosso conhecimento.

A suplementação da dieta com Ab para indivíduos com HC, em uso de terapia antiviral, induziu efeitos benéficos na redução da frequência e da intensidade dos efeitos adversos da terapia medicamentosa com IFN-PEG e RIB.

Aproximadamente 75% dos indivíduos com HC, em tratamento com IFN e RIB, apresentam algum efeito adverso, o que compromete a qualidade de vida e a adesão ao tratamento medicamentoso (Fried et al., 2002; Strader et al., 2004, Vigani, 2007).

Observa-se neste estudo a redução quanto à frequência e intensidade dos relatos para mialgia, disgeusia, cefaléia, redução do desejo sexual, queda de cabelo, hipoanorexia, indisposição e 'boca seca' no grupo TCo + C. Houve também redução na intensidade do relato 'irritabilidade', comparado àqueles com ingestão de placebo.

Os dados na literatura científica não permitem esclarecer, como a suplementação de Ab na dieta dos indivíduos com HC em tratamento convencional poderia levar a melhora em tais parâmetros.

Supõe-se que seja em decorrência de substâncias funcionais e nutricionais presentes no Ab. Os polissacarídeos, a beta-glucana em particular, β -glucano, homo e hetero-glucanos com ligações glicosídicas do tipo β (1 \rightarrow 3), β (1 \rightarrow 6) (Ohno et al., 2001; Takaku et al., 2001; Manzi e Pizzoferrato, 2000) sejam os responsáveis por algumas propriedades benéficas do Ab à saúde humana, como atividade imunomoduladora, antitumoral, antiviral, antimicrobiana e antiparasitária (Cheung, 1998; Fujimiya et al., 1998; Wasser e Weis, 1999). Este complexo glicoprotéico é formado por 50,2% de carboidratos e 43,3% de proteínas, sendo responsável pelas propriedades imunomodulatórias (Bellini et al., 2003; Park et al., 2003).

Cabe salientar a presença de outros dois componentes em Ab, tais como os lipídios, especialmente o ácido linoléico, que apresenta evidências de ser bactericida e também o principal lipídio com atividade antimutagênica (Ooi

e Liu, 1999), além da grande quantidade de ergosterol, que é o precursor da vitamina D (Luiz et al., 2003).

O que se observa é que produtos do cogumelo Ab têm a capacidade de estimular mecanismos imunológicos (Mizuno et al., 1990 a, 1990 b e Itoh et al., 1994), como a atividade fagocítica de macrófagos (Ito et al., 1997), atividade dos linfócitos NK (Ito et al., 1997; Fujimiya et al., 1998; Kaneno et al., 2004 a) e contagem total de linfócitos de camundongos (Ebina e Fujimiya, 1998), e esta atividade imunomoduladora (não avaliada no atual estudo) pode ser fator contributivo para as melhoras reveladas nesta pesquisa.

Observou-se que o consumo de Ab por pacientes com câncer ginecológico resultou em aumento da atividade de células NK e na melhora dos efeitos colaterais, como perda de apetite, náuseas e vômitos causados pela quimioterapia (Ahn et al., 2004), concordante com o presente estudo com referência ao último achado. Além disso, o extrato aquoso de Ab também modula a produção de IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α e IFN- γ por células mononucleares do sangue periférico em indivíduos saudáveis (Kuo et al., 2002; Kasai et al., 2004; Bernardshaw et al., 2006).

Pouco se sabe dos efeitos de Ab sobre a produção de citocinas e, neste aspecto, Nakajima et al. (2002) observaram que o extrato aquoso deste cogumelo aumenta a expressão de mRNA de IL-6 e IL-1 β , tanto em macrófagos peritoniais como em células esplênicas, o que também poderia ter contribuído para as melhoras observadas, já que na HC a produção de citocinas mostra-se elevada (Chao et al., 1999; Alvarado et al., 2002, Tilg et al., 2006), sendo benéfica a modulação destes mediadores inflamatórios ao quadro clínico da HC.

Wang et al. (2001) demonstraram em 56 pacientes com câncer, em tratamento com radioterapia e quimioterapia, efeito imunomodulador após a ingestão de uma mistura de polissacarídeos de 6 cogumelos medicinais em tabletes, 3 vezes ao dia (6g), com inibição da síntese protéica de células neoplásicas e redução da toxicidade das reações adversas das drogas anticancerígenas, com melhoras da imunidade celular e redução dos efeitos

adversos provenientes do tratamento medicamentoso, sendo este último efeito semelhante aos observados nos pacientes com HC neste estudo

Jing et al. (1994) e Hui et al. (1994), estudando pacientes com câncer e ingestão do Ab, relataram melhora da anorexia, das náuseas, do sistema imunológico e da fadiga. Ito e Shimura (1988), estudando pacientes com reumatismo e ingestão do Ab, relataram melhoras das dores articulares e da fadiga.

Yoshimura et al. (2005) relatam o uso de complementos alimentares com efeito medicinal entre pacientes diagnosticados com câncer urológico. Dos pacientes, 47% utilizavam algum complemento alimentar com efeito medicinal, sendo mais utilizado o cogumelo Ab, com melhoras à saúde e à qualidade de vida desses.

Segundo o supracitado, o Ab é utilizado popularmente para o tratamento coadjuvante de câncer como forma de imunoterapia, pois ele é capaz de estimular as células do sistema imune que estão enfraquecidas com a doença, fazendo com que o próprio organismo do doente elimine as células cancerosas (Ghoneum et al., 1995).

Esses dados obtidos nas pesquisas citadas estão parcialmente em consonância com os do presente estudo, haja vista que a suplementação do Ab também ocasionou melhoras dos efeitos adversos da terapia medicamentosa quando se comparou ao grupo placebo, apesar de se tratar de HC. A explicação provável seria o fato de este cogumelo apresentar atividade imunomoduladora.

Menezes (2005), em estudo piloto, investigando pacientes com HC e tratamento medicamentoso e uso de Ab, observou a presença de efeitos adversos e melhoras ao longo do acompanhamento, em relação ao apetite, à fadiga e à indisposição, no grupo suplementado.

Quanto à resposta bioquímica hepática, foi notória a redução da AST-TGO nos grupos estudados. ALT-TGP foi reduzida significativamente apenas no grupo placebo. A melhora da resposta bioquímica hepática pode ser justificada pela resposta positiva ao tratamento medicamentoso, com menor componente inflamatório e ou colestático intracelular (Poynard et al., 1998),

pela redução do peso corporal (Hickman et al., 2002; Hickman et al., 2004); e no grupo TCo + C, pelo uso do Ab.

Hsu et al. (2008), estudando indivíduos com hepatite B, em suplementação com extrato de Ab, demonstraram efeitos benéficos desta TC em relação à normalização da função hepática por meio da redução das transaminases, não estando em consonância com os resultados observados neste estudo, pois as transaminases apresentaram-se reduzidas para ambos os grupos, demonstrando eficácia da terapia convencional. Observações semelhantes foram demonstradas por Rong et al. (1994), Ooi (1996) e Barbisan et al. (2002), os quais descreveram atividade hepatoprotetora do extrato de Ab na toxicidade hepática e hepatocarcinogênese em animais.

Grindle et al. (2006), avaliando 4 pacientes com HC, em uso de extrato de Ab, detectaram, após uma semana, redução da carga viral, reforçando a atividade antiinflamatória e antiviral deste cogumelo.

CONCLUSÕES

9 Conclusões

Os resultados deste estudo permitem concluir que:

1. A suplementação do *A. brasiliensis*, em pacientes com HC e em tratamento com IFN-PEGUI e RIB, mostrou-se eficaz à redução da frequência e da intensidade dos relatos quanto aos efeitos colaterais das drogas antivirais, mas sem efeitos benéficos ou maléficos quanto ao estado nutricional e à resposta bioquímica hepática;

2. Houve redução da frequência e intensidade dos relatos de mialgia, disgeusia, cefaléia, redução do desejo sexual, queda de cabelo, hipoanorexia, indisposição e 'boca seca' no grupo TCo + C. Houve também redução da intensidade do relato 'irritabilidade' ;

3. O estado nutricional piorou durante as 24 semanas de estudo nos dois grupos, confirmando que o tratamento medicamentoso para HC tem efeito negativo sobre os parâmetros que investigam o estado nutricional sem qualquer efeito positivo do uso do Ab;

4. O uso do Ab não modificou a resposta bioquímica hepática;

5. Podemos sugerir que os efeitos benéficos, provenientes do uso do Ab na HC, em tratamento com IFN-PEGUI e RIB quanto à frequência e intensidade dos efeitos adversos das drogas antivirais podem modificar a resposta imunológica;

6. A inclusão do Ab coadjuvante ao tratamento medicamentoso na hepatite C, pode ser uma estratégia para minimizar os efeitos colaterais das drogas antivirais aumentando a aderência ao tratamento terapêutico.

REFERÊNCIAS

Referências*

Adamek A, Adamek J, Juszczak J. Incidence of haemolytic anaemia during combination therapy of chronic hepatitis C with interferon alpha-2b and ribavirin. *Pol Merkur Lekarski* 2004, 17:443-5.

Adinolfi LE, Gambardella M, Adreana A, Tripodi M, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001; 33: 1358–64.

Ahn WS, Kim DJ, Chae GT, Lee JM, Baes SM, Sins SM, et al. Natural killer cell activity and quality of life were improved by consumption of a mushroom extract, *Agaricus blazei* Murrill Kyowa, in gynecological cancer patients undergoing chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14:589-94.

Alberino F, Gatta A, Amódio P, Merckel C, Pascoli Di L, Boffo G, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2001; 17:445-50.

Alofe FV, Odeyemi O, Oke OL. Tree edible wild mushrooms from Nigeria: their proximate and mineral composition. *Plant Foods Hum Nutr* 1996; 49:63-73.

Alter HJ, Seef LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis* 2000; 20:17-35.

Alvarado EC, Elewaut A, Philippe C. Evolution of hepatitis C virus-specific T cell responses and cytokine production in chronic hepatitis C patients treated with high doses of interferon alpha. *Rev Invest Clin* 2002; 54:41-50.

Álvares-da-Silva MR, Silveira TR. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition* 2005; 21:113–17

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Brasil. Procedimentos para o enquadramento dos Cogumelos comestíveis em cápsulas, comprimidos e tabletes na área de alimentos. Informe Técnico Nº 19, de 29 de agosto de 2006. Available from: http://www.anvisa.gov.br/alimentos/informes/19_300806.htm. (Accessed in February, 2008).

Asnis GM, Garza R. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: A review of its prevalence, risk factors, biology, and treatment approaches. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:322–35.

Barbisan LF, Miyamoto M, Scolastici C, Salvadori DMF, Ribeiro LR, Eira AF, et al. Influence of aqueous extract of *Agaricus blazei* on rat liver toxicity induced by different doses of diethylnitrosamine. *J Ethnopharmacology* 2002; 83:25-32.

* Referências bibliográficas segundo estilo dos Requisitos Uniformes para Originais submetidos a Revistas Biomédicas (estilo Vancouver), elaborado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE). *Annu Inter Med* 1997; 126: 36-47.

Barbisan LF, Scolastici C, Miyamoto M, Salvadori DMF, Ribeiro LR, Eira AF, et al. Effects of crude extracts of *Agaricus blazei* on DNA damage and on rat liver carcinogenesis induced by diethylnitrosamine. *Genet Mol Res* 2003; 295-308.

Basset SE, Di Bisceglie AM, Bacon BR, Sharp RM, Govindarajan S, Hubbard GB. Effects of iron loading on pathogenicity in hepatitis C virus-infected chimpanzees *Hepatology* 1999; 29:1884-92.

Bellini MF, Giacomini NL, Eira AF, Ribeiro LR, Mantovani MS. Anticlastogenic effect of aqueous extracts of *Agaricus blazei* on CHO-kl cells, studying different developmental phases of the mushroom. *Toxicology in Vitro* 2003; 17:465-9.

Bernardshaw S, Hetland G, Ellertsen LK, Tryggestad AMA, Johnson E. An extract of the medicinal mushroom *Agaricus blazei* murill differentially stimulates production of proinflammatory cytokines in human monocytes and human vein endothelial cells in vitro. *Inflammation* 2006; 29:147-53.

Bessis D, Luong MS, Blanc P, Chapoutot C, Larrey D, Guilhou JJ, Guillot B. Straight hair associated with interferon-alpha plus ribavirin in hepatitis C infection. *Br J Dermatol* 2002; 147:392-3

Bonaccorso S, Marino V, Puzella A, Pasquini M, Biondi M, Artini M, et al. Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22:86-90.

Booth JCL, Grady JO, Neuberger J. Clinical guidelines on the management of hepatitis C. *Gut* 2001; 49:1-21.

Borchers AT, Stern JS, Hackman RM, Keen CL, Gershwin ME. Mushrooms, tumor and immunity. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 221:281-93.

Bottoni A, Oliveira GPC, Ferrini MT, Waitzberg DL. Avaliação nutricional: exames laboratoriais. In: Waitzberg DL, ed. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. 3ª. ed. São Paulo: Atheneu, 2002. p.279-94.

Blackburn GL, Bistrain BR, Maini BS, Schlamm HT, Smith MF. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized. *JPEN* 1977; 1:11-22.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria nº863, 4 nov. 2002. Formulário clínico e diretrizes terapêuticas [acesso em março de 2003 15]. Available from: <http://dtr2001.saúde.gov.br/sas/>

Breene W. M. Nutritional e medicinal value of specialty mushroom. *J Food Prot* 1990; 53, 883-94.

Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High Body Mass Index Is an Independent Risk Factor for Nonresponse to Antiviral Treatment in Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:639-44.

Campillo B, Richardet JP, Scherman E, Bories PN. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1996; 63:602-9.

Campillo B, Richardet JP, Scherman E, Bories PN. Evaluation of nutrition practice in hospitalized cirrhotic patient: results of the prospective study. *Nutrition* 2003 ;19:515-21.

Cantinela-Conry, Van Raden MA, Gibbe J. Routes of infection, viremia and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996; 333:1691-6.

Caregaro I, Alberino F, Amodio P, Merkel C, Bolognese M, Angeli P, Gatta A. Malnutrition in alcoholic and virus related cirrhosis. *Am J Clin Nutr.* 1996; 63:602-9.

Carvalho L, Parise ER. Desnutrição protéico-calórica na cirrose hepática. *Rev Metab Nutr* 1996; 3:35-42.

Carvalho L, Parise ER. Avaliação em ambulatório do estado nutricional em pacientes com cirrose hepática. *Arq Gastroenterol* 2006; 43:269-74.

Carreira CM. Estado nutricional em portadores do VHC [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2004.

Celso P.G. Dados não publicados do Relatório do Projeto Temático da FAPESP (III Relatório Anual). 2002.

Cochran KW. Medicinal effects of edible mushrooms. In: Chang S.T, Hayes W.A., editors. *The biology and cultivation of edible mushrooms*. London: Academic Press , 1978. p.169.

Coelho HSM. Novas estratégias de tratamento da Hepatite C. *Inov em Hepatite C* 2001;1: 4-7.

Collantes RS; Younossi Z. The use of growth factors to manage the hematologic side effects of peg-interferon alfa and ribavirin: hematologic side effects of hepatitis c therapy and their management. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:S9-S13.

Condata B, Asselahb T, Zanditenasa D, Estampesc B, Cohend A, O'Toolee D, et al. Fatal cardiomyopathy associated with pegylated interferon/ribavirin in a patient with chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18:287–9.

Conte VP. Hepatite Crônica por vírus C parte 2. tratamento. *Arq Gastroenterol* 2000; 37:235-41.

Coppini LZ, Bottoni A, Silva MLT, Waitzeberg DL. Aplicação da análise da impedância bioelétrica na avaliação nutricional. Rev Bras Nutr Clin 1998; 132:81-9.

Cornacini MCM; Silva GF; Carvalhaes MABL; Caramori CA. Efeito do Agaricus Blazei (Murrill) ss. Heinemann (cogumelo medicinal) no estado nutricional e nos efeitos colaterais em portadores de hepatite c em tratamento antiviral. In: VII FÓRUM PAULISTA DE PESQUISA EM NUTRIÇÃO CLÍNICA E EXPERIMENTAL NO CONGRESSO BRASILEIRO DE NUTRIÇÃO INTEGRADA- GANEPÃO, 2005, São Paulo. Rev Bras Med 2005; 62:84.

Cornacini MCM; Biagione DS; Peresi VL; Pereira MNP; Carvalhaes MABL; Silva GF; Caramori CA. Perfil nutricional de pacientes portadores de hepatite C crônica. In: VII FÓRUM PAULISTA DE PESQUISA EM NUTRIÇÃO CLÍNICA E EXPERIMENTAL NO CONGRESSO BRASILEIRO DE NUTRIÇÃO INTEGRADA- GANEPÃO, 2006, São Paulo. Rev Bras Med 2006; 63:169.

Cua IHY, Payawal DA, Isais FS, Llido LO, Mercado RS, Bondoc EM. Association of protein energy malnutrition and immunocompetence as predictors for survival among patients with liver cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol 2004; 19:A808

Chang R. Functional properties of edible mushrooms. Nutr Rev 1996; 54: 91-3.

Chang CH, Chen KY, Lai MY, Chan KA. Meta-analysis: ribavirin-induced haemolytic anaemia in patients with chronic hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:1623–32

Chao Y, Chang FY, Lee SD. Serum levels of cytokines in hepatitis C-related liver disease: a longitudinal study. J Chi Med Assoc 1999; 62:327-33.

Chen ST, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. Int J Med Sci 2006; 3:47-52.

Cheung PCK. Plasma and hepatic cholesterol levels and fecal neutral sterol excretion are altered in hamsters fed straw mushroom diets. J Nutr 1998; 9:1512-6.

Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne Non A, Non B viral hepatitis genome. Science 1989; 244:359-62.

Choo QI, Richamn Kh, Han JH. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88:2451-5.

Clouston AD, Jonsson JR, Purdie DM, Macdonald GA, Pandeya N, Shorthouse C, et al. Steatosis and chronic hepatitis C: analysis of fibrosis and stellate cell activation. J Hepatol 2001; 34:314-20.

Crespo J, Rivero M, Fábrega E, Cayon A, Amado JA, Unzeta MTG et al.

Plasma leptin and TNF- α levels in chronic hepatitis C patients and their relationship to hepatic fibrosis. *Digest Dis Sci* 2002; 47:1604-10

Czuczejko J., Zachara BA, Staubach-Topczewska E., Halota W., Kędziora J. Selenium, glutathione and glutathione peroxidase in blood of patients with chronic liver Diseases. *Acta Biochimica Polonica* 2003; 4:1147-54.

Delmanto RD. Avaliação do potencial antimutagênico do Cogumelo *Agaricus blazei* Murrill [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2001.

Dichi I, Papini SJ, Dichi JB, Rezende TA, Burini RC. Estado nutricional de pacientes portadores de cirrose hepática. Relação entre a gravidade da doença com a piora nutricional avaliada por indicadores antropométricos e bioquímicos. *Rev Bras Nutr Clin* 1991; 6:29–33

Dichi JB, Dichi I, Maio R, Correa CR, Angeleli YO, Bicudo MH, et al. Whole-body protein turnover in malnutrition patients with child class B and C cirrhosis on diets low to high in protein energy. *Nutrition* 2001; 17:239-42.

Dieperink E, Willenbring M, Ho SB. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: a review. *Am J Psychiatry* 2000; 157:867–76.

Dietitians of Canada. Hepatitis C: nutrition care: canadian guidelines for health care providers. Canada; 2003.

Ebina T, Fujimiya Y. Antitumor effects of a peptide-glucan preparation extracted from *Agaricus blazei* in a double-grafted tumor system in mice [Abstract]. *Biother* 1998; 11:259-65. [cited 2002 dez 05]. Available from: <http://www.medline.com.br>.

Eira AF. Cultivo do Cogumelo Medicinal *Agaricus blazei* (Murrill) ss. Heinemann ou *Agaricus brasiliensis* (Wasser et al.). Viçosa: Aprenda Fácil, 2003. 396p.

El-Shobaki FA, El-Banna NH, Mokhtar HM, Mahamoud MH, Farag MH. Assessment of food consumption pattern of patients suffering from chronic hepatitis C virus. *Pol J Food Nutr Sci* 2001; 10:65-8.

Everson G, Weinberg H. Taking care of your-self nutritionally guidelines for health nutrition in liver diseases. In *living with hepatitis c: a survivor's guide* (revised ed.).p72-91. Long Island city, NY: Hather- Leigh Press.1999.

Fabris P, Tositti G, Benedetti P, Maggia G, Stecca C, Pellizzer G, et al. Acute effect of alpha- IFN treatment on body composition in HCV chronic active hepatitis[abstract]. *J Hepatol* 1996; 25:158-CO1/069.

Fartox L, Poujol RA, Guéchet J, Poupon R, Serfaty L. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut* 2005; 54:1003-8.

Ferreira-Figueiredo AF, Perz RM, Kondo M. Effect of liver cirrhosis on body composition: evidence of significant depletion even in mild disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 20:209-16.

Figueiredo FA, de Mello Perez R, Kondo M. Effect of liver cirrhosis on body composition: evidence of significant depletion even in mild disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:209-16.

Food and Drug Administration. Department of Health Human Services. New dietary ingredient: *Agaricus blazei* (Murr.) ss. Heinemann: in accordance with the requirements of section 413 (a) (2) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, the attached 75-day premarket notification for the aforementioned new dietary ingredient should be placed on public display in docket number 95S-0316 after August 21, 1999. Washington; 1999. (Memorandum, jul 29 1999).

Food and Nutrition Board, Institute of Medicine: Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (macronutrients) [prepublication version]. Washington, DC: National Academy Press; 2002.

Fonseca JC. Epidemiologia da infecção pelo vírus da Hepatite C no Brasil. Relatório do grupo de estudos da Sociedade Brasileira de Hepatologia. *GED* 1999; 18:53-8.

Focaccia R, Conceição OJ, Sette H Jr, Sabino E, Bassit L, Nitrini DR, et al. Estimated Prevalence of viral hepatitis in the general population of the municipality of São Paulo, measured by serologic survey of a stratified, randomized and residence-based population. *Braz J Infect Dis* 1998; 2:269-84.

Focaccia, R, Baraldo, DCM, Souza FV. Hepatite C. Epidemiologia. In *Tratado de hepatites virais*. Focaccia R. São Paulo: Atheneu, 2003:221-9.

Focaccia R, Baraldo DCM, Ferraz, MLG et al. Demographic and anthropometrical analysis and genotype distribution of chronic hepatitis C patients treated in public and private reference centers in Brazil. *Braz J Infect Dis* 2004; 8:348-55.

Fortes RC, Taveira VC, Novaes MRCG. The immunomodulator role of β -glucans as co-adjuvant for cancer therapy. *Rev Bras Nutr Clin* 2006; 21:163-8

Fortes RC, Recôva VLC, Melo AL, Novaes MRCG. Qualidade de vida de pacientes com câncer em uso de suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* após seis meses de seguimento: ensaio clínico aleatorizado e placebo controlado. *Rev Bras Colo-Proctol* 2007; 27:130-8.

Foster KR., Lukaski HC. Whole-body impedance-What does it measure? *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 388S-96.

Fujimiya Y, Kobori H, Oshiman K, Soda R, Ebina, T. Tumoricidal activity of high molecular weight polysaccharides derived from *Agaricus blazei* via oral administration in the mouse tumor model. *J Japan Soc Food Sci* 1998; 45:246-52.

Furlani RPZ, Lima TR Godoy HT. Valor nutricional de cogumelos: estudo comparativo entre espécies cultivadas no Brasil. I SICOG – I Simpósio Internacional sobre cogumelos na Alimentação, Saúde, Tecnologia e Meio Ambiente no Brasil (Cenargem – Embrapa, Brasília, DF entre 05e08 de dezembro de 2002). *Anais.2002*.

Furlani RPZ, Godoy HT. Valor nutricional de cogumelos comestíveis. *Ciênc Tecnol Aliment* 2007; 27:154-7.

Flamn SL. Chronic hepatitis C virus infection. *JAMA* 2003; 14:2413-17.

Fleming CJ, MacKie RM. Alpha interferon induced hair discolouration. *Br J Dermatol* 1996; 135: 337-8.

Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002; 36:S237-S244.

Fried MW, Hadziyannis SJ. Treatment of chronic hepatitis C infection with peginterferons plus ribavirin. *Seminars in liver disease* 2004; 24: 47-55.

Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981; 34:2540-5.

Frisancho AR. New standards of weight and body composition by frame size and height for assessment of nutritional status of adults and the elderly. *Am J Clin Nutr* 1984; 40:808.

Frisancho AR. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. Michigan: University of Michigan; 1990.

GIB - Brazilian Group for Bioimpedance Study. Total body bioelectrical impedances measurement as a progressive outcome prediction and therapeutic index in the comparison between septic and non septic. A multicenter Brazilian Study. *Rev Metab Nutr* 1995; 2:159.

Gonçalves S, Daminelli EN, Spada C, Haas P. Panorama da Hepatite C no estado de Santa Catarina e na cidade de Florianópolis. *RBAC* 2008; 40:57-60.

Gottschall CBA, Álvares-da-Silva MR, Camargo ACR, Burtett RM, Silveira TR. Avaliação nutricional de pacientes com cirrose pelo vírus da hepatite C: a aplicação da calorimetria indireta. *Arq Gastroenterol* 2004; 41:220-4

Grindle B, Hetland G, Johnson E. Effects on gene expression and viral load of a medicinal extract from *Agaricus blazei* in patients with chronic hepatitis C infection. *Internat Immunopharmacol* 2006; 6:1311-4

Groenbaek K, Friis H, Hansen M, Larsen-Ring H, Krarup HB. The effect of antioxidant supplementation on hepatitis C viral load, transaminases and oxidative status: a randomized trial among chronic hepatitis C virus-infected patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006; 18:985-9.

Gruen EH, Wong MW. Distribution of cellular amino acids, protein and total organic nitrogen during fruit body development in *Flammulina velutipes*. *Can J Biol* 1982; 60: 1330-41

Hagan S, McInerney M, Nazareth S, Flexman J, Tarquinio I, Lee AH, et al. Comparison of severe adverse events between combination therapy using peginteron and pegasys in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18:B66.

Hamer C. The impact of combination therapy with peginterferon alfa-2a and ribavirin on the energy intake and body weight of adult hepatitis C patients. *J Hum Nutr Diet* 2008; 21:486-93.

Heymsfield SB, Waki M. Body composition in humans: advances in the development of multicompartiment chemical models. *Nutr Rev* 1991; 49:97-108.

Heymsfield SB, Baumgartner RN, Pan S. Avaliação nutricional da desnutrição por métodos antropométricos. In: Shills ME, Olson JA, Shike M, Ross AC. *Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença*: São Paulo: Manole; 2003. p.965-85.

Heyward VV, Stolarczyk LM. Métodos de dobras cutâneas. In: Heyward VV, Stolarczyk LM. *Avaliação da composição corporal aplicada*: São Paulo:Manole; 2000. p.23-45.

Hickman IJ, Clouston AD, MacDonald GA. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2002; 51:89-94.

Hickman IJ, Powell EE, Prins JB, Clouston AD, Ash S, Purdie DM et al. In overweight patients with chronic hepatitis C, circulating insulin is associated with hepatic fibrosis: implications for therapy. *J Hepatol* 2003; 39:1042–8.

Hickman IJ, Jonsion JR, Prins JB, Ash S, Purdie DM, Clouston AD, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004; 53:413-9.

Hodges PJ, Kam PCA. The peri-operative implications of herbal medicines. [review]. *Anaesthesia* 2002; 57:889-99.

Horsmans Y. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:711-13

Hourigan LF, MacDonald GA, Purdie D. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999; 29:1215-9.

Hsu CH, Hwang KC, Chiang YH, Chou P. The mushroom *Agaricus blazei* Murrill extract normalizes liver function in patients with chronic hepatitis B. *J Altern Complement Med* 2008; 14:299-301

Huang FC, Shih MH, Tseng SH, Lin SC, Chang TT. Tear function changes during interferon and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *Cornea* 2005; 24: 561-66.

Huang MJ, Tsai SL, Huang BY, Sheen IS, Yeh CT, Liaw YF. Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: a prospective controlled study. *Clin Endocrinol* 2001; 50:503-9.

Hui TX, Guo LZ, Jing W, Ito H, Shimura K, Zhi JW. Clinical observation on treatment of acute non lymphocytic leukemia with *Agaricus blazei* Murrill, 1994 [apostila]. [cited 2002 abr 09]. Available from: http://www.springboard.health.com/notebook/health_agaricus_1.html

Hurst EA, Mauro T. Sarcoidosis associated with pegylated interferon alfa and ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Arch Dermatol* 2005; 141:865-8

IBGE-Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estudo nacional da despesa familiar: tabela de composição de alimentos. 5ªed. Rio de Janeiro: IBGE; 1996.

Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K, Saisho H. Favorable prognosis of chronic hepatitis C after interferon therapy by long-term cohort study. *Hepatology* 2003; 38:493–502.

Irving W. Hepatitis C, biomedical research reports. *J Med Microbiol* 2002; 51:359 [Abstract]. [cited 2002 abr 09]. Available from: <http://gateway1.ovid.com/obidweb>.

Ito H., Shimura K. Studies on the antitumor activity of traditional Chinese medicines. The antitumor mechanism of traditional Chinese medicines. *Gan To Kagaku Ryoho* 1986;12:2149-54.

Ito H., Shimura K., Kawade M. Antitumor effects of a new polysaccharide-protein complex (ATOM) prepared from *Agaricus blazei* (Iwade strain 1001) "Himematsutake" and its mechanisms in tumor-bearing mice [Abstract]. *Anticancer Res* 1997; 17: 277-84. [cited 2002 abr 09] Available from: <http://www.medline.com.br>.

Itoh H, Amano H, Noda H. Inhibitory action of a (1(6)-beta-Dglucan-protein complex (FIII-2b) isolated from *Agaricus blazei* Murrill ("himemetsutake") on meth A fibrosarcoma-bearing mice and its antitumor mechanism. *Jpn J*

Pharmacol 1994;66:265-71. [cited 2001 dez 05] Available from: <http://www.medline.com.br>.

Ito H, Shimura K. Healed cases [apostila].1988. [cited 2002 jan 10]. Available from:http://www.springboard.Hhealth.com/notebook/health_agaricus_1.html.

Iwasa M, Kaito M, Ikoma J. Dietary iron restriction improves aminotransferase levels in chronic hepatitis C patients. *Hepatogastroenterology* 2002; 49:529 - 31.

Iwasa M, Iwata K, Kaito M, Ikoma J, Yamamoto M, Takeo M, Kuroda M, et al.. Efficacy of long-term dietary restriction of total calories, fat, iron, and protein in patients with chronic Hepatitis C vírus. *Nutrition* 2004; 20:368 -71.

Jacobs DO. Bioelectrical impedance anlysis: implications for clinical practice. *Nutr Clin Proc* 1997; 12:204.

Jain SK, Pemberton PW, Smith A. Oxidative stress in chronic hepatitis C: not just a feature of late stage disease. *J Hepatol* 2002; 36:805 -11.

Janssen HL, Brouwer JT, Vander MRC, Schalm SW. Suicide associated with alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 1994; 21:241–3.

Jesus RP, Waitzberg DL; Campos FG. Regeneração hepática: papel dos fatores de crescimento e nutrientes. *Rev Ass Med Brasil* 2000; 46:242-54.

Jing W, Min MX, Zheng CR, Zhi WJ, Shimura K. Observation on treatment effect of *Agaricus Blazei* against alimentary tract tumor [Apostila] 1994. [cited 2002 jan 10]. Available from: http://www.springboard.health.com/notebook/health_agaricus_1.html.

Kamal SM, El Tawil AA, Nakano T, He Q, Rasenack J, Hakam SA, et al. Peginterferon (alpha)-2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treatment duration and viral kinetics on sustained virological response. *Gut* 2005; 54:858-66.

Kamimura MA, Bax Mann A, Sampaio LR, Cuppari L. Avaliação nutricional. In: Cuppari L. *Guias de medicina ambulatorial e hospitalar*. UNIFESP- Nutrição clínica no adulto. Barueri: Manole; 2002. cap.5, p.71-108.

Kaneno R, Fontanari LM, Santos SA, Di stasi LC, Rodrigues Filho E, Eira AF. Effects of extracts from Brazilian sun-mushroom (*Agaricus blazei*) on the NK activity and lymphoproliferative responsiveness of Ehrlich tumor-bearing mice. *Food Chem Toxicol* 2004; 42:909-16.

Karnam US, Reddy KR. Pegylated interferons. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 139-48.

Kartal ED, Alpat SN, Ozgunes I, Usluer G. Reversible alopecia universalis secondary to PEG-interferon a-2b and ribavirin combination therapy in a patient

with chronic hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19:817-20.

Kasai H, He LM, Kawamura M. IL-12 Production induced by *Agaricus Blazei* fraction H(ABH) involves Toll-Like Receptor (TLR). *Evid Based Complement Alternat Med*. 2004; 1:259-67.

Kelley, D.S. Modulation of human immune and inflammatory responses by dietary fatty acids. *Nutrition* 2001; 17:669-73.

Ko WS, Guo CH, Yeh MS, Lin LY, Hsu GSW, Luo MC et al. Blood micronutrient, oxidative stress, and viral load in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2005;14:4697-702.

Klatsky AL, Morton C, Udaltsova N, Friedman GD. Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. *Arch Intern Med* 2006; 166:1190-5.

Kris, K Hematologic side effects of interferon and ribavirin therapy. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:S3-S8.

Kyle UG, Schutz Y, Dupertuis Y, Pichard C. Body composition interpretation: contributions of the fat-free mass index and the body fat mass index. *Nutrition* 2003; 19:597-604.

Kyle UG, Genton L, Slosman D, Pichard C. Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. *Nutrition* 2001; 17:534-41.

Kyle UG, Genton L, Karsegard L, Slosman D, Pichard C. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20-94 years. *Nutrition* 2001; 17: 248-53.

Kyle UG, Unger P, Mensi N, Genton L, Pichard C. Nutrition status in patients younger and older than 60 y at hospital admission: a controlled population study in 995 subjects. *Nutrition* 2002 a; 18:463-9.

Kyle UG, Genton L, Pichard C. Body composition: what's new? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002 b ; 5:427-33.

Kyle UG, Genton L, Gremion G, Slosman DO, Pichard C. Aging, physical activity and height normalized body composition parameters. *Clin Nutr* 2004; 23:76-88.

Kowdley KV. Hematologic side effects of interferon and ribavirin therapy. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:S3-S8.

Kulig G, Boron A, Sych Z. Nutritional assessment patients with chronic hepatitis B and C. 1996; 1:224-C08/024 [abstract].

Kuo YC, Huang YL, Chen CC, Lin YS, Chuang KA, Tsai WJ. Cell cycle progression and cytokine gene expression of human peripheral blood mononuclear cells modulate by *Agaricus blazei*. *J Lac Clin Med*. 2002; 140:176-87.

Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345:41 - 52.

Lautz HU, Selberg O, Korber J. Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis. *Clin Invest* 1992; 70:478.

Leitão AVA, Castro CLN, Basile TM, Souza THS, Braulio VB. Avaliação da capacidade física e do estado nutricional em candidatos ao transplante hepático. *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49:424-8.

Lehnert ME, Clarke DD, Gibbons JG, Ward LC, Golding SM, Shepherd RW, et al. Estimation of body water compartments in cirrhosis by multiple-frequency bioelectrical-impedance analysis. *Nutrition* 2001; 17:31–34.

Leone N. The role of nursing in managing treatment-associated adverse effects in patients with hepatitis C. *Gastroenterol Nurs* 2002; 25:201-03.

Lieber CS. Role of oxidative stress and antioxidant therapy in alcoholic and nonalcoholic liver diseases. *Adv Pharmacol* 1997; 38:601-28.

Lieber CS. Nutrição nos distúrbios hepáticos. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AK. *Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença*. São Paulo: Manole; 2003. p.1257 - 69.

Lin C, Lin K, Luong YP, Rao BG, Wei YY, Brennan DL, Fulghum JR, et al. In vitro resistance studies of hepatitis C virus serine protease inhibitors, VX-950 and BILN 2061. *J. Biol. Chem* 2004; 279:17508-14

Loguercio C, De Girolano V, Frederico V. Relationship of blood trace elements to liver damage, nutritional status, and oxidative stress in chronic nonalcoholic liver disease. *Biol Trace Elem Res* 2001; 81:245-54.

Loguercio C, Frederico A, Tuccilo C, Terraciano F, D`Auria MV, Simone C et al. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:540-3.

Luiz RC, Jordão BQ, Eira AF, Ribeiro LR, Mantovani MS. Mechanism of anticlastogenicity of *Agaricus blazei* Murill mushroom organic extracts in wild type CHO (K1) and repair deficient (*xrs5*) cells by chromosome aberration and sister chromatid exchange assays. *Mutation Research* 2003; 528:75-9.

Lukaski HC; Bolonchuck WW; Hall CB, Siders WA. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J Appl Physiol* 1986; 60:1127-32.

Lull C, Wichers HJ, Savelkoul HFJ. Antiinflammatory and Immunomodulating properties of fungal metabolites. *Mediators Inflamm*. 2005; 2:63-80.

Maio R, Dichi JB, Burini RC. Sensibilidade dos indicadores da desnutrição proteico-energética em cirróticos com vários graus de disfunção hepatocelular. *Arq Gastroenterol* 2004; 41: 93-99.

Mahmood S, Kawanaka M, Kamei A, Izumi A, Nakata K, Niiyama G. Immunohistochemical evaluation of oxidative stress markers in chronic hepatitis. *Antioxid Redox Signal* 2004; 6:19-24.

Malaguarnera M, Maugeri D, Saraceno B, Romano M, Neri S, Rapisarda R et al. Effects of carnitine on biochemical responses in patients with chronic hepatitis c treated with interferon- α . *Clin Drug Invest* 2002; 22:443-8.

Manzi P, Aguzzi A, Vivanti V, Paci M, Pizzoferrato L. Mushrooms as a source of functional ingredients. Euro Food Chem X European Conference on Functional foods. A new Challenge for the food chemist 22-24 sep, Dudapest, Hungary vol1, 86-93.1999.

Manzi P, Pizzoferrato L. β -glucans in edible mushrooms. *Food Chem* 2000; 68:315-8.

Manzi P, Aguzzi A, Pizzoferrato L. Nutritional value of mushrooms widely consumed in Italy. *Food Chem* 2001; 73:321-5.

Manns MP; McHutchison J; Gordon S; Rustgi V, Shiffman M, Reindollar, R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.

Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006; 55:1350-9.

Marsano LS, Martin AE, Randall HB. Current nutrition in liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2002; 18:246-53

Martinelli AL, Ramalho LN, Zucoloto S. Hepatic stellate cells in hepatitis C patients: Relationship with liver iron deposits and severity of liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004,19:91-8.

Mattar JA. Bioimpedância, reactância e resistência: Parâmetros biofísicos úteis em suporte nutricional e medicina intensiva. *Rev Metab Nutr* 1995; 2:58-62.

Mattila P, Suonpää K, Piironen V. Functional properties of edible mushrooms. *Nutrition* 2000; 16:694- 6.

Mattila P, Konko K, Eurola M, Pihlava JM, Astola J, Vahteristo L, et al. Contents of vitamins, mineral elements, and some compounds in cultivated mushrooms. *J Agric Food Chem* 2001; 49:2343-8.

Matos C, Porayko MK, Francisco ZN, DiCecco S. Nutrition and chronic liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35:391-7.

Mau JL, Chao GR, Wu KT. Antioxidant properties of methanolic extracts from several ear mushrooms. *J Agric Food Chem* 2001; 49:5461 - 7.

Mc Cullough AJ, Mullen KD, Smanik EJ. Nutritional therapy in liver disease. *Gastro Clin A Amer* 1989;18:619-43

Mc Cullough A, Teran JC, Bugianesi E. Guidelines for nutritional therapy in liver disease. In: Klein EJ, (editor): ASPEN nutritional Support Practice Manual. Silver Springs, MD: Americam Society for Parenteral and Enteral Nutrition; 1998. p.1-12.

McPherson RA. Proteínas específicas. In: Diagnóstico clínico e tratamento por métodos laboratoriais. São Paulo: Manole; 1995. p.245-59.

Mdachi SJM, Nkunya MHH, Nyigo VA, Urasa IT. Amino acid composition of some Tanzanian wild mushrooms. *Food Chem* 2004; 86 :179-82.

Medina J, Moreno-Otero R. Pathophysiological basis for antioxidant therapy in chronic liver disease. *Drugs* 2005; 65:2445-61.

Medina J, Jones E, Garcia-Monzon C, Moreno-Otero R. Role of oxidative stress and antioxidant therapy in 79 immunopathogene alcoholic and nonalcoholic liver diseases adv pharmacolsis of cholestatic autoimmune liver diseases. *Eur J Clin Invest* 1997; 38:601-28

Melhem A, Stern M, Shibolet O, Israeli E, Ackerman Z, Pappo O, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection via antioxidants: results of a phase I clinical trial. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:737-42.

Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA. A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Hepatololy* 1993; 17:564.

Menezes MC; Eira AF, Martins OA; Meira DR, Caramori CA. Nutritional and Chemical Composition of Culinary-Medicinal Royal Sun Agaricus (the Himematsutake Mushroom) *Agaricus brasiliensis* S. Wasser et al. (*Agaricomycetidae*). *Int J Med Mushr* 2008; 10: 189-94.

Menezes MC, Rinalde AEM, Diniz CS, Biagioni DS, Caramori CS, Silva GF. Estado nutricional e avaliação dietética em portadores de hepatite C (VHC). *Anais do 6º Fórum Paulista de Pesquisa em Nutrição Clínica e Experimental, Congresso Brasileiro de Nutrição e Câncer e Ganepão; 2004. São Paulo; 2004. p.26.*

Menezes MC. Efeito do *Agaricus blazei* (Murrill) ss. Heinemann (cogumelo do sol) no estado nutricional e na bioquímica hepática em portadores de hepatite

C [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2005.

Merli M, Riggio O, Copocaccia L. Italian multicenter cooperative project on nutrition in liver cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 21:317-25.

Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Riggio O. Malnutrition is a risk factor in cirrhotic patients undergoing surgery. *Nutrition* 2002; 18:978-86.

Mizuno T. Antitumor-activity and some properties of water-soluble polysaccharides from Himematsutake, the fruiting body of *Agaricus blazei* (Murr.) ss. Heinemann. *Agric Biol Chem* 1990; 54:2889-96.

Mizuno T. Antitumor-active substances from mushrooms. *Food Reviews International*.1995 II (I).

Mizuno M, Morimoto M, Minato K, Tsuchida H. Polysaccharides from *Agaricus blazei* stimulate lymphocyte T-cell subsets in mice [abstract]. *Biosci Biotechnol Biochem* 1998; 62: 434-7. [cited 2001 dez 05]. Available from: <http://www.medline.com.br>

Morisco F, Vitaglione P, Carbone A, Stingo S, Scarpati S, Ascione A et al. Tomato-based functional food as interferon adjuvant in HCV eradication therapy. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:118-20.

Moorman J, Saad M; Kousseif S, Guha K. Hepatitis C virus and the lung implications for therapy. *Chest* 2005; 128 2882-92.

Monteiro C.A., Conde W.L. A tendência secular da obesidade segundo estratos sociais: nordeste e sudeste do Brasil, 1975-1989-1997. *Arq Bras Endoc Metab* 1999; 43:186-94.

Monteiro MRCC. Estudo soro epidemiológico dos vírus da hepatite B e hepatite C em portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana/Sida na cidade de Belém, Pará – Brasil. Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, 2002.

Murakami Y, Nagai A, Kawakami T, Hino K, Kitase A, Hara Y, et al. Vitamin E and C supplementation prevents decrease of eicosapentaenoic acid in mononuclear cells in chronic hepatitis C patients during combination therapy of interferon -2b and ribavirin. *Nutrition* 2006; 22:114-22.

Nair S, Mason A, Eason J, Loss G, Perrilo RP. Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis? *Hepatology* 2002; 36:150–155.

Nakajima A, Ishida T, Koga M, Takeuchi T, Mazda O, Takeuchi M. Effect of hot water extract from *Agaricus blazei* Murrill on antibody-producing cells in mice. *Int Immunopharmacol* 2002; 2:1205-11.

NIH. National Institutes of Health. Consensus Development Conference. Management of Hepatitis C. Bethesda: National Institutes of Health; 1997.

NIH. National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement Management of Hepatitis C: 2002, NIH: June 10-12, 2002 (final Statement September 12, 2002) consensus.nih.gov/health/diget/pubs/chrnhepc.htm.

Novaes, MRCG, Fortes RC. Efeitos antitumorais de cogumelos comestíveis da família agaricaceae. *Nutrição Brasil* 2005; 4:207-17.

Novaes, MRCG, Novaes LCG. Fármaco-nutrientes em cogumelos comestíveis Agaricales e outros basidiomicetos. *Rev Bras Nutr Clin* 2005; 20:181-7.

Ohno N, Furukawa M, Miura NN, Adachi H, Motoi M, Yadomae T. Antitumor beta glucan from the cultured fruit body of *Agaricus blazei*. *Biol Pharmac Bull* 2001; 24:820-8.

Okita M, Sasagawa T, Tomioka K, Hasuda K, Ota Y, Suzuki K. Habitual food intake and polyunsaturated fatty acid deficiency in liver cirrhosis. *Nutrition* 2002; 18:304-8.

Okita M, Tomioka K, Ota Y, Sasagawa T, Osawa, Sakai N, et al. Arachidonic acid in mononuclear cells and its clinical significance in HCV cirrhotic patients. *Nutrition* 2003; 19:727-32.

Ooi VEC, Liu F. A review of pharmacological activities of mushroom polysaccharides. *Int J Med Mushr* 1999; 1:195-206.

Ooi VEC. Hepatoprotective effect of some edible mushrooms. *Phytothe Res* 1996; 10: 536-8.

Ota Y, Sasagawa T, Suzuki K, Tomioka K, Nagai A, Niiyama G, et al. Vitamin E supplementation increases polyunsaturated fatty acids of RBC membrane in HCV-infected patients. *Nutrition* 2004; 20:358-63

Ott M, Fischer H, Polat H, Helm EB, Frenz M, Caspary WF. Bioelectrical impedance analysis as a predictor of survival in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Def Syndr. Retrovirol* 1995; 9:20-5.

Park YK, Ikegaki M, Alencar SM, Aguiar CL. Determinação da concentração de β -glucano em cogumelo *Agaricus blazei* Murrill por método enzimático. *CiencTecnol Aliment* 2003; 23:1-11.

Parolin MB, Zaina FE, Lopes RW. Terapia nutricional no transplante hepático. *Arq Gastroenterol* 2002; 39:114-22.

Piche T, Gelsi E, Schameider SM, Hebuterne X, Giudicelli J, Ferrua B, et al. Fatigue is associated with high circulating leptin level in chronic hepatitis C. *Gut* 2002; 51: 434-9.

Pinheiro ABV, Lacerda EMA, Benzecry EH, Gomes MCS, Costa VM. Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. 5ªed. São Paulo: Atheneu; 2004

Poynard T, Marcellin P, Lee SS. Randomized trials of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352:1456 - 32.

Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterol* 2002; 122:1303-13.

Philippi ST. Tabela de composição de alimentos: suporte para decisão nutricional. 2ª ed. São Paulo: Coronário; 2002.

Plauth M, Merli M, Kondrup J. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation [Consensus Statement]. *Clin Nutr* 1997; 16:43 - 55.

Prostran M, Nestic Z, Delic D, Vuckovic S, Todorovic Z, Stojanovic R. Ribavirin induced haemolysis in chronic hepatitis C patients treated with combined therapy. *EJCI* 2003; 33:14 (Ab 57).

Re VL, Kostman JR. Management of chronic hepatitis C. *Postgraduate Medical Journal* 2005; 81:376-82.

Reinstein CSB. Dietwin. Software de avaliação nutricional. Versão profissional 2.0. Porto Alegre: Brubins; 2002.

Rigamonti S, Adorno E, Maduli S, Morelli S, Pittau G, Nicosia R, et al. Iron, hepatic stellate cells and fibrosis in chronic hepatitis. *EJCI* 2002; 32:28-35

Ritter L, Gazzola J. Avaliação nutricional no paciente cirrótico: uma abordagem objetiva, subjetiva ou multicompartimental? *Arq Gastroenterol* 2006; 43:66-70.

Romero MJ, Bosch-Morell F, Romero B. Serum malondialdehyde possible use for the clinical management of chronic hepatitis C patients. *Free Radic Biol Med* 1998; 25: 993-7.

Rong WL, Rong FQ, Yuan XX, Liang MH, Zhi WJ, Ito H, Shimura K. Observation the treatment effect of *Agaricus blazei* Murrill to the liver function of chronic hepatitis patients. [apostila].1994. [cited 2002 abr 09]. Available from: http://www.springboard.Hhealth.com/notebook/health_agaricus_1.html.

Roongpisuthipong C, Sobhonslidsuk A, Nantiruj K, Songchitsomboon S. Nutritional assessment in various stages of liver cirrhosis. *Nutrition* 2001; 17:761-5.

Sadler M. Nutritional properties of edible fungi. *British Foundation Nutr Bull* 2003; 28: 305-8.

Sargent S. Management of patients with advanced liver cirrhosis. *Nursing Standart* 2006; 21:48-56.

SAS Institute. 1990-1993. *SAS/STAT User's Guide*. Version 6. 4th Edition, Cary, North Caroline, USA, v.2, 796p.

Sawyer RG, Pelletier SJ, Pruett TL. Increased early morbidity and mortality with acceptable long-term function in severely obese patients undergoing liver transplantation. *Clin Transplant* 1999; 13:126-30

Selberg O, Sel S. The adjunctive value of routine biochemistry in nutritional assessment of hospitalized patients. *Clin Nutr* 2001; 20:477-85.

Seef LB. Natural history of chronic hepatitis C. In: National Institute of Health Consensus Development Conference Statement – Management of hepatitis C, 2002.

Seeff LB. Natural History of hepatitis C. In: Schiff E, Hoofnagle JH. Postgraduate course: update on viral hepatitis. Dallas: American Association for the Study of the Liver; 2000. p.112-8.

Seeff LB, Lindsay KL, Bacon BR, Kresina TF, Hoofnagle JH. Complementary and alternative medicine in chronic liver disease. *Hepatology* 2001; 34:595-603.

Silva FG. Genótipos do vírus da hepatite C (VHC) em doadores de sangue da região de Botucatu: relação com aspectos epidemiológicos e com a severidade das lesões hepáticas [dissertação]. Campinas: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas; 2001.

Silva LC. *Hepatites agudas e crônicas*. 2^a ed. São Paulo: Sarvier; 1995.

Silva MCGB, Barros AJD, Post CLA, Waitzberg DL, Heymsfield SB. Can bioelectrical impedance analysis identify malnutrition in preoperative nutrition assessment? *Nutrition* 2003; 19:422-6.

Scalori A, Apale P, Panizzuti F, Mascoli N, Pioltelli Pozzi M, et al. Depression during interferon therapy for chronic viral hepatitis: early identification of patients at risk by means of a computerized test. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12:505-9.

Schafer A, Wittchen HU, Seufert J, Kraus MR. Methodological approaches in the assessment of interferon-alfa-induced depression in patients with chronic hepatitis c: a critical review. *Int J Methods Psychiatr Res* 2007; 16:186-201.

Schelting MR, Jacobs DO, Kembrough TD, Wilmore DW. Identifying body fluid distribution by measuring electrical impedance. *J Trauma* 1992; 33:665.

Schiif ER. Schiff's diseases of the liver. 8^oed. New York: Lippincott Williams and Wilkins; 1998.

Schwent A, Beisenhez A, Romer K. Phase angle from bioelectrical impedance analyses remains an independent predictive marker in HIV- infected in the era of highly active antiretroviral treatment. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:496

Shiffman ML, Hofmann CM, Luketic VA, Sanyal AJ. Use of granulocyte macrophage colony stimulating factor alone or in combination with interferon-alpha-2b for treatment of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998; 28:382-9.

Smith JE, Rowan NJ, Sullivan R. Medicinal mushrooms: their therapeutic properties and current medical usage with special emphasis on cancer treatments. 2000. Available: [Http://sci.cancerresearchuk.org/labs/med_mush.ht](http://sci.cancerresearchuk.org/labs/med_mush.ht)

Strader DB, Bacon BR, Lindsay KL, Breckue DRL, Morgan T, Wright C, et al. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2391-7.

Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39:1147-71.

Strauss E. Hepatite C. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001; 34: 6982.

Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:1273-9.

Suzuki S, Oshima S. Influence of shii-ta-ke (*Lentinus Edodes*) on human serum cholesterol. *Mushr Sci* 1976; A: 463-7.

Tajika M, Kato M, Mohri H, Miwa Y, Kato T, Ohnishi H, et al. Prognostic value of energy metabolism in patients with viral liver cirrhosis. *Nutrition* 2002; 18:229-34.

Takaku T, Kimura Y, Okuda H. Isolation of antitumor compound from *Agaricus blazei* Murrill and its mechanism of action. *J Nutr* 2001; 131:1409-13.

Talag TS. Residual punctate soreness as influenced by concentric, eccentric, and static contractions *Res Q* 1973; 44:458-69.

Tandon N, Thakur V, Guptan RK. Beneficial influence of an indigenous low diet on serum indicators of iron status in patients with chronic liver disease. *Br J Nutr* 2000; 83:235-9.

Tavill AS, Qadri AM. Alcohol and iron. *Semin Liver Dis* 2004; 24:317-25.

Tilg H, Kaser A, Moschen AR. How to modulate inflammatory cytokines in liver disease. *Liver Int* 2006; 26:1029-39.

Thomson BJ, Finch RG. Hepatitis C virus infection. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:86-94.

Tran H. Hepatitis C infection, treatment regimens, and thyroid function abnormalities. *Endocrinologist* 2007;17:231-5.

Vigani AG. Adverse event management. *BJID* 2007; 11: 66-70

Van Thiel DH, Hawazin F, Friedlander L, Faggioli S, Caraceni P, Molloy P, et al. Combination treatment of advanced HCV associated liver disease with interferon and G-CSF. *Hepatogastroenterology* 1995; 42:907-12

Von Herbay A, Stahl W, Niederau C, Sies H. Vitamin E improves the aminotransferase status of patients suffering from viral hepatitis C: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Free Radic Res.* 1997; 27:599–605.

Waitzberg DL, Ferrini MT. Exame físico e antropometria. In: Waitzberg DL. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica.* 3ªed. São Paulo: Atheneu; 2001. p.255-77.

Wang RL, Fing QR, Yuan XX, Liang MH, Zhi WJ, Ito H. Observation the treatment effect of *Agaricus blazei* Murrill to the liver function of chronic hepatitis patients. *J Lanzhou Medical College* 1994; 20:24-6.

Wasley AM, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geografic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 2000; 20:1-16.

Wasser SP, Weis AL. Therapeutic effects of substances occurring in higher basidiomycetes mushrooms: a modern perspective. *Crit Rev Immunol* 1999; 19: 65-96.

Wasser SP, Diduck MY, Amazonas MLLA, Nevo E, Stamets P et al. Is a widely cultivated culinary-medicinal royal sun *Agaricus* (the himematsutake mushroom) indeed *Agaricus blazei* muril? *Intern J Medicinal Mush* 2002; 4:267-90.

Wendland BE. Nutritional guidelines for persons infected with the hepatitis C virus: Review of the literature. *Can J Diet Pract Res* 2001; 62:7-15.

Who. World Health Organization. Hepatitis C. *Wkly Epidemiol Rec* 1997; 72:65-9.

Who. World Health Organization. Report of a WHO consultation on obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva:World Health Organization, 1998.

Who. World Health Organization. Hepatitis C global prevalence (update). *Wkly Epidemiol* 2000; Rec 75:17-28.

Who. World Health Organization. Fact Sheet. 164. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs_164/en/ (revised July, 14th, 2005).

Yadav D, Herten HI, Schweitzer P, Norkus EP, Pitchumoni CS. Serum and liver micronutrient antioxidant and serum oxidative stress in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2634-9.

Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, Nishiguchi S, Yano M, Fujiyama S, et al. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2002; 123:483-491.

Yuasa K, Sato K, Naganuma A, Ikeda M, Kato N, Takagi H, et al. Stevioside as a possible antiviral agent for hepatitis C virus infection. *Digestive Disease Week (DDW)*. San Diego, CA. May 17-22, 2008. Abstract S1943.

Zaina FE, Parolin MB, Lopes RW, Coelho JCU. Prevalência de desnutrição em candidatos a transplante hepático [resumo]. *JBT J Bras Transpl* 2003; 6:50(A).

Zeisel S. Regulation of "nutraceuticals". *Science* 1999; 285:1853-5.

Zeuzem SMK, Zentrum IM, Klinikum JWD. What is (cost) effective in patients with hepatitis C virus infection? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:473-6.

RESUMO

Resumo

Cornacini, MCM. Efeito do uso do cogumelo *Agaricus brasiliensis* no estado nutricional, na frequência dos efeitos adversos da terapia medicamentosa e na lesão hepática em indivíduos com hepatite crônica pelo vírus C: estudo prospectivo, randomizado, duplo cego, placebo controlado. (tese). Botucatu/SP: UNESP - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu; 2009.

Diversos estudos, indicam que o cogumelo *Agaricus brasiliensis* é benéfico em várias condições clínicas, como na hepatite C. Várias espécies de cogumelos comestíveis têm sido exploradas quanto ao seu potencial medicinal e muitos pacientes passam a buscar a solução para suas patologias nas terapias complementares. **Objetivo:** Avaliar os efeitos da suplementação do *Agaricus brasiliensis* sobre o estado nutricional, a frequência e a intensidade dos efeitos adversos da terapia antiviral e a resposta bioquímica hepática em indivíduos com hepatite C em tratamento com Interferon peguilado e Ribavirina. **Indivíduos e métodos:** Foi realizado um ensaio clínico prospectivo controlado casualizado duplo cego no Serviço de Hepatites Virais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP. Os indivíduos do estudo foram submetidos a um protocolo de suplementação com cogumelo ou placebo por 24 semanas, e foram distribuídos aleatoriamente nos seguintes grupos: Grupo tratado com placebo (5g/dia n=14) e Grupo tratado com cogumelo (5g/dia-n=9). Todas as análises foram obtidas antes e após os tratamentos (placebo ou cogumelo). **Resultados:** O estado nutricional (dados antropométricos, de composição corporal, da bioquímica nutricional e do consumo alimentar), foi semelhante entre os grupos. Houve melhora da lesão hepática em ambos os grupos, com redução de transaminases (TGO/AST e TGP/ALT, $p < 0,05$), mostrando a eficácia do tratamento antiviral. O uso do cogumelo mostrou-se benéfico na redução da frequência e intensidade dos efeitos adversos da terapia medicamentosa (mialgia, disgeusia, cefaléia, redução do desejo sexual, queda de cabelo, hipoanorexia, indisposição, boca seca e irritabilidade, $p < 0,05$). **Conclusão:** Em pacientes com hepatite C, a suplementação de cogumelo *Agaricus brasiliensis* (5g) por 24 semanas mostrou-se eficiente em reduzir a frequência e a intensidade dos efeitos adversos da terapia medicamentosa com Interferon peguilado e Ribavirina, e por outro lado, mostrou-se ineficiente para estado nutricional e para lesão hepática.

Palavras chave: *Agaricus brasiliensis*; Estado nutricional; Efeitos adversos; Resposta bioquímica hepática; Hepatite C; Tratamento antiviral.

ABSTRACT

Abstract

Cornacini, MCA. Effect of the use of *Agaricus brasiliensis* in nutritional status, the frequency of adverse effects of drug therapy and liver damage in patients with chronic hepatitis C virus: prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled. (thesis). Botucatu / SP: UNESP - Universidade Estadual Paulista, Faculty of Medicine of Botucatu, 2009.

Several studies indicate that the *Agaricus brasiliensis* is beneficial in various clinical conditions, such as hepatitis C. Several species of edible fungi have been explored as to its potential medical and many patients now have to seek a solution to their condition in complementary therapies. **Objective:** To evaluate the effects of supplementation of *Agaricus brasiliensis* on the nutritional status, the frequency of adverse effects of antiviral therapy and liver damage in patients with hepatitis C treated with pegylated interferon and ribavirin. **Individuals and methods:** We performed a prospective trial randomized controlled double-blind in the service of Viral Hepatitis Hospital of the Medical School of Botucatu, UNESP. Those in the study were subjected to a memorandum of supplementation with mushroom or placebo for 24 weeks, and were randomly distributed in the following groups: placebo-treated group (5g/dia n = 14) and mushroom-treated group (n 5g/dia- = 9). All tests were obtained before and after the treatments (placebo or mushroom). **Results:** The nutritional status (anthropometric data, body composition, nutrition and biochemistry of food intake), was similar between the groups. There was improvement of liver damage in both groups, reducing transaminase (AST / ALT and AST / ALT, p <0.05), demonstrating the effectiveness of treatment antiviral use of the mushroom was shown to be beneficial in reducing the frequency and intensity of the adverse effects of drug therapy (myalgia, dysgeusia, headache, reduction in sexual desire, hair loss, hipoanorexia, malaise, dry mouth and irritability, p <0.05). **Conclusion:** In patients with hepatitis C, the supplementation of *Agaricus brasiliensis* (5) for 24 weeks proved to be effective in reducing the frequency and intensity of the adverse effects of drug therapy with pegylated interferon and ribavirin, and on the other hand, was inefficient for nutritional status and liver damage.

Key words: *Agaricus brasiliensis*; clinical nutrition; adverse effects; acute liver, hepatitis C, antiviral treatment.

APÊNDICES

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PÓS- INFORMAÇÃO

Eficácia do *Agaricus blazei* (Murr.) ss. Heinemann (cogumelo medicinal), comparado à placebo, sobre o estado nutricional e efeitos colaterais de tratamento anti-viral em pacientes com hepatite crônica pelo vírus C, genótipo 1: abordagem quantitativa e qualitativa

A hepatite C é uma doença crônica do fígado causada por um vírus RNA (VHC), resultando em cirrose hepática e hepatocarcinoma. Cerca de 39% de portadores dessa doença hepática buscam a medicina alternativa complementar (MAC) como coadjuvante às terapias convencionais, objetivando melhora clínica, nutricional e da qualidade de vida. Dentre as possibilidades da MAC, destaca-se o cogumelo *Agaricus blazei* (Murr.) ss. Heinemann (AB), consumido pela população em geral e amplamente comercializado nas lojas de produtos naturais. A proposta do estudo é oferecer 5 g do AB, ou placebo (substância inerte à saúde, não interferindo no tratamento para o VHC) em pó, de forma randomizada, duplo-cega, coadjuvante ao tratamento antiviral (interferon peguilado e ribavirina) para portadores de hepatite C, o qual mantêm-se sob as normas do Ministério da Saúde e da equipe de Hepatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. Os objetivos são verificar o efeito do AB sobre o estado nutricional e nos efeitos adversos da terapia antiviral em portadores do vírus da hepatite C. Os benefícios esperados são melhora ou manutenção do estado nutricional e dos efeitos adversos da terapia antiviral. Não há descrito em literatura nenhum efeito advero da ingestão do AB.

Para isso declaro, que estou ciente dos seguintes procedimentos:

- ✓ Terei plena liberdade para recusar a participação, ou retirar o meu consentimento a qualquer etapa da pesquisa, sem penalização alguma e sem perder o direito ao atendimento nesta Instituição;
- ✓ A entrevista feita visa compreender a experiência durante o tratamento antiviral e os respectivos efeitos colaterais da terapia medicamentosa;
- ✓ As entrevistas serão agendadas e gravadas, evitando-se a perda ou deturpação de informações;
- ✓ Os dados coletados serão sigilosos e terão privacidade;
- ✓ Não está previsto nenhum efeito colateral, decorrente do uso do cogumelo ou do placebo. Se houver alguma intercorrência serei encaminhado(a) para os cuidados neste Hospital, sem nenhum custo;
- ✓ Que haverá acompanhamento integral por parte dos pesquisadores: a nutricionista responsável pela pesquisa e o docente responsável pelo Projeto de Pesquisa;

- ✓ Caso eu aceite participar do projeto, meu nome será sorteado para um dos grupos: 1) grupos que iniciarão o consumo com o Cogumelo, adicional ao tratamento antiviral ou 2) aquele que receberá o placebo;
- ✓ A distribuição do cogumelo e placebo será duplo-cego, ou seja, o pesquisador e o paciente desconhecem a ingestão das substâncias;
- ✓ Que eu deverei comparecer nos retornos durante o tratamento e que realizarei exames bioquímicos e avaliação nutricional nestes retornos, conforme rotina para o tratamento da Hepatite C;
- ✓ Que fui esclarecido sobre todas as etapas do estudo com os mínimos detalhes do que ocorrerá, antes e depois.

Declaro que, tendo sido plenamente informado sobre todos os procedimentos, consinto com minha participação.

Botucatu _____ de _____ 200_____

Assinatura do Paciente ou Responsável

RG:

Dr^o Carlos Antônio Caramori
Docente responsável pelo projeto
CRM: 58011
Departamento de Clínica Médica
Tel: (14) 38112969

Milena Costa Menezes
Nutricionista pesquisadora
CRN:11556
Rua Visconde do Rio Branco,1099 - casa 3
Tel: (14) 388222996

Testemunhas:

Nome:
RG:

Nome:
RG:

Apêndice 2

Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho" – UNESP
Faculdade de Medicina de Botucatu / SP
Disciplina de Gastroenterologia e Nutrição



ORIENTAÇÕES PARA ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL

☺ **Tenha disciplina;**

☺ Para conseguir as mudanças preconizadas, é necessário **estar motivado (a);**

☺ Medidas radicais não são recomendadas. **Mude seus hábitos alimentares gradativamente;**

☺ Ao fazer sua refeição, escolha um **lugar tranquilo;**

☺ Coma **devagar, mastigando bem**, saboreando o alimento. Dê tempo ao seu organismo para melhor aproveitamento dos nutrientes e para que você possa desenvolver o seu paladar;

☺ Não faça **outras atividades** enquanto estiver se alimentando, tais como: assistir televisão ou trabalhar;

☺ **Estipule horário adequado** para as principais refeições e mantenha pequenos lanches nos intervalos (**não pular ou substituir refeições**);

☺ Fazer de **5 a 6** refeições ao dia;

Café da manhã:

Colação:

Almoço:

Lanche da Tarde:

Jantar:

☺ Não fique horários prolongados sem uma alimentação adequada. Evite ficar sem se alimentar por mais de 4 horas (**alimentar-se de 3 em 3 horas**);

☺ Ingerir de **8 a 10 copos de água** por dia, nos intervalos das refeições, após 30 a 40 minutos do término das refeições;

☺ Coma **frutas, verduras e legumes diariamente**. Dê preferências aos **produtos orgânicos, frescos e da época;**

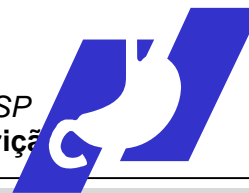
☺ Ao cozinhar os legumes, prefira o **sistema "a vapor"**, ajuda preservar melhor os nutrientes e ainda evita a adição de gordura. Aproveite o sabor de cada legume. Utilizando água, evite cozinhar em abundância de água, algumas minerais e vitaminas são perdidos neste processo;

- ☺ Evite **frituras e alimentos gordurosos em geral**. Prefira as preparações cozidas, assadas e grelhadas;
- ☺ **Evite ou diminua a ingestão de produtos embutidos** como salsicha, salames, presuntos, mortadelas, lingüiças, patês;
- ☺ Dê **preferência às carnes brancas**. Retire a **gordura aparente** e a **pele** dos peixes e aves;
- ☺ Prefira os queijos **branco tipo minas frescal, cottage ou ricota**;
- ☺ **Evite refrigerante de modo geral**; prefira sucos de frutas frescas;
- ☺ Cuidado com a **adição de sal e açúcar nos alimentos**. Utilize só o necessário;
- ☺ Evite alimentos com **temperos muito fortes**, salgados ou excessivamente doces. Use **temperos naturais à vontade**, orégano, manjericão, açafrão, cebola, alho, cheiro verde, hortelã, cominho, coloral;
- ☺ Dê **preferência** ao óleo vegetal, azeite de oliva extra virgem, leite desnatado e carne magra. Coma margarina e manteiga com moderação. **Evite gordura hidrogenada**;
- ☺ Prefira os **cereais integrais** (arroz integral, pão integral, etc.)
- ☺ As **bebidas alcoólicas são muito calóricas**, por isso **não** devem ser utilizadas;
- ☺ **Atenção aos rótulos de alimentos**: analise a quantidade calórica dos alimentos por porção. Dos mais calóricos, consuma pequenos pedaços. Mas **não se prive!!!!**
- ☺ Faça **exercício físico diário**.

Observações para hepatite C:

Apêndice 3

Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho" – UNESP
Faculdade de Medicina de Botucatu / SP
Disciplina de Gastroenterologia e Nutrição



PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

1. Dados Pessoais:

Nome: _____

RG _____

Procedência: _____ Idade: ____ Sexo: F M

Escolaridade: abaixo do 2º grau 2º grau + superior incompleto Superior completo Telefone: _____

Transmissão: _____

2. Dados Gerais:

Etilista? (S) (N) Quanto tempo? _____ Ainda faz uso de
Bebida alcoólica? (S) (N) >80g/dia 40-80g/dia <40g/dia 0g/dia

Tabagista? (S) (N) Quanto tempo? _____ Ainda fuma?
(S) (N)

Atividade Física: _____

3. Avaliação antropométrica

DATA					
Variáveis	M1	M2	M3	M4	M5
Peso (kg)					
Estatura (m)					
IMC (kg/m ²)					
CB (cm)					
CMB (cm)					
AMB (cm ²)					
DCT (mm)					

4. Avaliação da composição corporal (bioimpedância elétrica)

DATA					
Variáveis	M1	M2	M3	M4	M5
Resistência (ohms)					
Reactância (ohms)					
Angulo de fase (º)					
Massa magra (kg)					
Massa gorda (kg)					
IMCM (kg/m ²)					
IMCG (kg/m ²)					

Apêndice 4

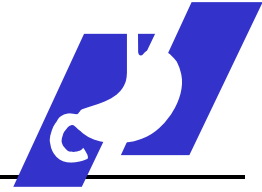
Universidade Estadual Paulista
"Júlio Mesquita Filho" - Unesp
Faculdade de Medicina de Botucatu /SP
Disciplina de Gastroenterologia e Nutrição



RECORDATÓRIO DE 24 HORAS

Nome: _____ Data: _____

Refeições e horários	ALIMENTOS	QUANTIDADES/ MEDIDAS CASEIRAS
DESJEJUM		
COLAÇÃO		
ALMOÇO		
LANCHE		
JANTAR		
CEIA		



REGISTRO ALIMENTAR DE 3 DIAS DIA: ___/___/___

Nome: _____

REFEIÇÕES/ HORÁRIOS	ALIMENTO	QUANTIDADE (medidas caseiras)
DESJEJUM		
COLAÇÃO		
ALMOÇO		
LANCHE		
JANTAR		
CEIA		

OBS.: TODOS OS ALIMENTOS (INCLUSIVE AS GULOSEIMAS ENTRE AS REFEIÇÕES) E SUAS QUANTIDADES DEVEM SER ANOTADAS DURANTE 3 DIAS ESTIPULADOS

Apêndice 5

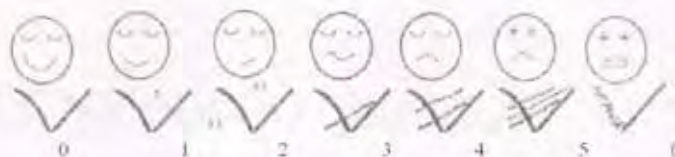
Universidade Estadual Paulista
"Júlio Mesquita Filho" - Unesp
Faculdade de Medicina de Botucatu /SP
Disciplina de Gastroenterologia e Nutrição



AVALIAÇÃO DA INTENSIDADE DOS EFEITOS ADVERSOS DA TERAPIA ANTIVIRAL

Escala de TALAG (1973)

Paciente: _____ RG: _____
Tratamento: _____ Semana do tratamento: _____



- 1) Com que frequência você sentiu **dores musculares (mialgia)** no último mês?
Início- _____ meio _____ final _____
- 2) Com que frequência você sentiu **fadiga (cansaço)** no último mês?
Início- _____ meio _____ final _____
- 3) Com que frequência você sentiu **falta de apetite (anorexia)** no último mês?
Início- _____ meio _____ final _____
- 4) Com que frequência você sentiu **diminuição da vontade de alimentar-se** no último mês?
Início- _____ meio _____ final _____
- 5) Com que frequência você sentiu alteração da palatabilidade (**sabor dos alimentos**) no último mês?
Início- _____ meio _____ final _____
- 6) Com que frequência você sentiu **boca seca** no último mês?
Início- _____ meio _____ final _____
- 7) Com que frequência você sentiu **insônia** no último mês?
Início- _____ meio _____ final _____
- 8) Com que frequência você sentiu **náuseas** no último mês?
Início- _____ meio _____ final _____
- 9) Com que frequência você sentiu **irritado mais do que o habitual** no último mês?
Início- _____ meio _____ final _____
- 10) Com que frequência você teve **dificuldade para se concentrar** no último mês?
Início- _____ meio _____ final _____
- 11) Com que frequência você sentiu-se **indisposto** no último mês?
Início- _____ meio _____ final _____



AVALIAÇÃO DA INTENSIDADE DOS EFEITOS ADVERSOS DA TERAPIA ANTIVIRAL

Escala de TALAG (1973)

Paciente: _____ RG: _____
Tratamento: _____ Semana do tratamento: _____



- 1) Com que frequência você sentiu **dor de cabeça** no último mês?
Início- _____ meio _____ final _____
- 2) Com que frequência você sentiu **febre** no último mês?
Início- _____ meio _____ final _____
- 3) Com que frequência você sentiu **falta de ar** no último mês?
Início- _____ meio _____ final _____
- 4) Com que frequência você sentiu **diminuição do desejo sexual** no último mês?
Início- _____ meio _____ final _____
- 5) Com que frequência você sentiu **mais ansioso do que o habitual** no último mês?
Início- _____ meio _____ final _____
- 6) A família **está te apoiando** durante o tratamento?
Início- _____ meio _____ final _____
- 7) A família **entende o que é o tratamento** para o indivíduo com hepatite C?
Início- _____ meio _____ final _____
- 8) O tratamento está trazendo **dificuldades financeiras**?
Início- _____ meio _____ final _____
- 9) Você está consumindo o suplemento? Por quê? Quando parou?
- 10) Acredita que o suplemento consumido está trazendo benefício?
Início- _____ meio _____ final _____

ANEXOS

Anexo 1

	Universidade Estadual Paulista Faculdade de Medicina de Botucatu	
Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P. CEP: 18.618-970 Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143 e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br		 Registrado no Ministério da Saúde em 30 de abril de 1997
<hr/>		
<i>Botucatu, 01 de agosto de 2.005</i>		<i>OF. 250/2005-CEP</i>
 <i>Ilustríssimo Senhor Prof. Dr. Carlos Antonio Caramori Departamento de Clínica Médica Faculdade de Medicina de Botucatu,</i>		
 <i>Prezado Dr. Caramori,</i>		
 <i>De ordem da Coordenadora deste CEP, informo que o Projeto: "Eficácia do agaricus blazei (murrill) ss. Heinemann (cogumelo medicinal), comparado à placebo sob o estudo nutricional e efeitos colaterais do tratamento anti viral em pacientes com hepatite crônica pelo vírus C, genótipo 1: abordagem quantitativa e qualitativa", de autoria de Milena Costa Menezes, orientada por Vossa Senhoria, e Co-orientação da Profª Drª Maria Antonieta de Barros Leite Carvalhães, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 01/08/2005</i>		
 <i>Situação do Projeto: APROVADO.</i>		
 <i>Atenciosamente,</i>		
		
<i>Alberto Santos Capelluppi Secretário do CEP</i>		

Anexo 2

CERTIFICADO

Certifico para os devidos fins que as linhagens ABL 97/11, ABL 99/25, ABL 99/26, ABL 99/29, e ABL 00/30, da Micoteca do Módulo de Cogumelos da Faculdade de Ciências Agronômicas, Campus de Botucatu – São Paulo, pertencem a *Agaricus blazei* Murrill sensu Heinemann (1993), por apresentarem todas as características micromorfológicas e macroscópicas típicas deste táxon.

Descrição de *Agaricus blazei* ss. Heinem.:

Heinemann, P. 1993. *Agarici Austroamericani*. VIII. *Agariceae* des régions subtropicales d'Amérique du Sud. *Bull. Jard. Bot. Nat. Belg.* 62: 355-384.

André August Remi de Meijer
Micólogo e Consultor da Embrapa Florestas
Curitiba, 20 de outubro de 2001