

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ - CAMPUS DE CASCAVEL
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS E SAÚDE – MESTRADO

EDSON JUNIOR ROSSI DA SILVA

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE EXTRATO COMERCIAL DE COGUMELO
DO SOL (*Agaricus blazei* Murril) NO TRATAMENTO DA OBESIDADE E DA
DOENÇA HEPÁTICA ESTEATÓTICA ASSOCIADA À DISFUNÇÃO METABÓLICA
EM CAMUNDONGOS**

CASCAVEL-PR
(Junho/2025)

EDSON JUNIOR ROSSI DA SILVA

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE EXTRATO COMERCIAL DE COGUMELO DO SOL (*Agaricus blazei* Murril) NO TRATAMENTO DA OBESIDADE E DA DOENÇA HEPÁTICA ESTEATÓTICA ASSOCIADA À DISFUNÇÃO METABÓLICA EM CAMUNDONGOS

DISSERTAÇÃO apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde – Mestrado, do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Biociências e Saúde.

Área de concentração: Biologia, processo saúde-doença e políticas de saúde

ORIENTADORA: Prof^a Dr^a Maria Lúcia Bonfleur

COORIENTADORA: Prof^a Dr^a Marina Kimiko Kadowaki

CASCADEL-PR

(Junho/2025)

AUTORIZO A REPRODUÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Edson Junior Rossi da
Silva24:05493438909

Assinado de forma digital por
Edson Junior Rossi da
Silva24:05493438909
Dados: 2025.07.08 08:49:55
-03'00'

Assinatura: _____

Data 30/06/2025

O presente estudo foi realizado com auxílio da CAPES através do Programa de Apoio à Pós-Graduação (PROAP) pelo Auxílio Financeiro a Projeto Educacional ou de Pesquisa (AUXPE), com processo de número 88881.594204/2020-01, com auxílio número 1359/202.

FICHA CATALOGRAFICA

Silva, Edson Junior Rossi da
Efeitos da suplementação de extrato comercial de cogumelo do sol (*Agaricus blazei* Murril) no tratamento da obesidade e da doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica em camundongos / Edson Junior Rossi da Silva; orientadora Maria Lucia Bonfleur; coorientadora Marina Kimiko Kadowaki. -- Cascavel, 2025.
89 p.

Dissertação (Mestrado Acadêmico Campus de Cascavel) -- Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Programa de Pós-Graduação em BioCiências e Saúde, 2025.

1. METABOLISMO DE GORDURA. 2. CIÊNCIAS DA SAÚDE. 3. FUNGOS. 4. OBESIDADE. I. Bonfleur, Maria Lucia, orient. II. Kadowaki, Marina Kimiko, coorient. III. Título.



unioeste

Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Reitoria

CNPJ 78.680.337/0001-84

Rua Universitária, 1619, Jardim Universitário

Tel.: (45) 3220-3000 - www.unioeste.br

CEP: 85819-110 - Cx. P.: 701

Cascavel - PARANÁ



PARANÁ

GOVERNO DO ESTADO

EDSON JUNIOR ROSSI DA SILVA

Efeitos da suplementação de extrato comercial de cogumelo do sol (*Agaricus Blazei* Murril) no tratamento da obesidade e da doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica em camundongos.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde em cumprimento parcial aos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biociências e Saúde, área de concentração Biologia, processo saúde-doença e políticas de saúde, linha de pesquisa Fatores que influenciam a morfofisiologia orgânica, APROVADO(A) pela seguinte banca examinadora:

Documento assinado digitalmente
gov.br MARIA LUCIA BONFLEUR
Data: 03/07/2025 09:42:44-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Orientador(a) - Maria Lucia Bonfleur

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel (UNIOESTE)

Documento assinado digitalmente
gov.br MARIA LUCIA FRIZON RIZZOTTO
Data: 01/07/2025 09:34:43-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Maria Lucia Frizon Rizzotto

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel (UNIOESTE)

Documento assinado digitalmente
gov.br JOSEANE MORARI RICCIARDI DE AGUIAR
Data: 30/06/2025 16:17:58-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Joseane Morari Ricciardi de Aguiar

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Cascavel, 30 de junho de 2025

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família, que tanto me apoiou nessa jornada.

À minha esposa, **Fernanda**, pelo apoio e paciência nesse período.

Ao meu filho, **Benício**, que me inspira a sempre acreditar em um futuro melhor e lutar.

Aos meus pais, que me ensinaram o valor da educação.

À minha orientadora, **Dr^a Maria Lúcia**, que me ensinou, me incentivou e pela paciência.

A todos, que, de alguma maneira, me ajudaram e me incentivaram.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, em primeiro lugar, agradeço pelo dom da vida e pela saúde.

À minha família, pelo amor, paciência e apoio incondicional.

Agradeço à minha esposa, **Fernanda**, pelo companheirismo, amor e dedicação. Por estar sempre ao meu lado em todos os momentos. Ao nosso filho, **Benício**, minha inspiração e minha motivação.

Aos meus amigos do curso de medicina, **os Guris**, que me apoiaram nesse período.

Aos meus amigos, **Heloísa e João**, acadêmicos de iniciação científica, que contribuíram muito para a realização deste trabalho, desde a preparação dos animais até os experimentos.

À minha orientadora, **Dr^a. Maria Lucia Bonfleur**, pela dedicação, paciência e valioso conhecimento compartilhado.

À **Unioeste** e ao **Programa de mestrado de Biociências e Saúde**, pela oportunidade de aprender e desenvolver este trabalho científico.

A todos, que me apoiaram e me ajudaram nesse período, minha gratidão.

RESUMO

A obesidade é uma epidemia mundial e está relacionada com o desenvolvimento de várias doenças, entre elas, a Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica (MASLD, do inglês *Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease*). Atualmente, existem poucos medicamentos para o tratamento da obesidade e suas comorbidades. Assim, a busca por novas substâncias com potencial efeito terapêutico é de extrema importância para o enfrentamento dessa doença. Estudos indicam que alguns cogumelos comestíveis apresentam potenciais efeitos para o tratamento da obesidade, porém, a sua utilização é baseada em crenças populares e não em comprovações científicas. Dessa forma, o objetivo deste trabalho é avaliar os efeitos do consumo do extrato comercial de cogumelo do sol (*Agaricus blazei* Murrill - ABM) sobre os parâmetros bioquímicos, histopatológicos e fisiológicos relacionados à obesidade e à MASLD em camundongos obesos. Foram utilizados 27 camundongos machos da linhagem C57Bl/6 com idade aproximada de 60 dias de vida. Os animais receberam dieta hiperlipídica (DH), durante 8 semanas, para indução da obesidade e MASLD. Após esse período, foram divididos em três grupos experimentais: 1) Grupo OB-CTL, que não recebeu o ABM (n=7); 2) Grupo OB-ABM1, que recebeu extrato comercial de ABM a 10% (n=11); e 3) Grupo OB-ABM2, que recebeu extrato comercial de ABM a 5% (n=9). Os extratos foram administrados diariamente por gavagem em OB-ABM1 e OB-ABM2, e OB-CTL recebeu água, durante 12 semanas, e a DH foi mantida por todo o período experimental. Ao final do experimento, os animais foram eutanasiados e os tecidos coletados para análise. Foram avaliados o grau de obesidade, a esteatose hepática, a concentração de lipídios, glicose e insulina plasmáticos. O nível de significância adotado para os resultados foi de $P < 0,05$ e as análises foram realizadas no software GraphPad Prism versão 10.2.2 para Windows. A suplementação com ABM nas duas concentrações utilizadas não alterou o ganho de peso, peso corporal final, consumo alimentar e eficiência alimentar. Apesar da curva glicêmica ser similar entre os grupos estudados, foi observado que o grupo OB-ABM1 apresentou redução da área abaixo da curva do teste de tolerância à glicose ($p=0,0318$), em comparação ao grupo OB-CTL. A constante de decaimento da glicose não foi alterada. Observou-se, também, que o peso de estoques de gordura e a

composição de massa de gordura e massa magra foram similares entre os grupos. A análise dos parâmetros hepáticos mostrou que o ABM, nas duas concentrações utilizadas, foi eficaz na redução do conteúdo de colesterol hepático tanto no grupo OB-ABM1 ($p=0,0291$) quanto no grupo OB-ABM2 ($p=0,0180$), em comparação ao grupo OB-CTL, embora tenha exacerbado a esteatose hepática. Os resultados sugerem que o ABM não influencia o padrão da alimentação nem o ganho de peso, apresenta melhor capacidade de reduzir a glicemia, ao longo do tempo, na concentração 10%, sem alterar a capacidade de remoção da glicose induzida pela insulina. Ademais, não altera a distribuição ou o acúmulo de gordura visceral nos animais, não impacta os níveis de triglicerídeos e colesterol plasmáticos, não influencia os níveis de triglicerídeos hepáticas, apresenta redução significativa no colesterol hepático, na concentração 5% e 10%, e promove uma maior gravidade da esteatose hepática macrovesicular e microvesicular. Esses achados indicam que o ABM pode ter efeitos terapêuticos específicos, mas levanta questões sobre o impacto hepático.

Palavras-Chave: Cogumelos; Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica; Obesidade; Fígado Gorduroso.

ABSTRACT

Effects of Commercial Sun Mushroom (*Agaricus blazei* Murrill) Extract Supplementation on Obesity and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease Treatment in Obese Mice

Obesity is a global epidemic associated with the development of various diseases, including Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). Currently, there are few effective drugs for treating obesity and its comorbidities. Therefore, the search for new substances with potential therapeutic effects is extremely important to address this condition. Studies indicate that some edible mushrooms may have potential effects for obesity treatment, but their use is based on traditional beliefs rather than scientific evidence. This study aimed to evaluate the effects of Sun Mushroom (*Agaricus blazei* Murrill - ABM) consumption on biochemical, histopathological and physiological parameters related to obesity and MASLD in obese mice. Twenty-seven male C57Bl/6 mice (approximately 60 days old) were fed a high-fat diet (HFD) for 8 weeks to induce obesity and MASLD. After this period, they were divided into three experimental groups: 1) OB-CTL group, which did not receive ABM (n=7); 2) OB-ABM1 group, which received 10% ABM extract (n=11); and 3) OB-ABM2 group, which received 5% ABM extract (n=9). The extracts were administered daily by gavage to OB-ABM1 and OB-ABM2 groups, while OB-CTL received water, for 12 weeks, with HFD maintained throughout the experimental period. At the end of the experiment, animals were euthanized and tissues collected for analysis. Obesity degree, hepatic steatosis, plasma lipids, glucose and insulin concentrations were evaluated. The significance level was set at $P < 0.05$ and analyses were performed using GraphPad Prism version 9.00 for Windows. ABM supplementation at both concentrations did not alter weight gain, final body weight, food intake or feed efficiency. Although glycemic curves were similar among groups, the OB-ABM1 group showed reduced area under the curve in the glucose tolerance test ($p=0.0318$) compared to OB-CTL. The glucose decay constant was not altered. Fat depot weight and body composition (fat mass and lean mass) were similar among groups. Analysis

of hepatic parameters showed that ABM at both concentrations effectively reduced hepatic cholesterol content in both OB-ABM1 ($p=0.0291$) and OB-ABM2 ($p=0.0180$) groups compared to OB-CTL, although it exacerbated hepatic steatosis. Current results suggest that ABM does not influence feeding patterns or weight gain, shows better capacity to reduce glycemia over time at 10% concentration without altering insulin-induced glucose removal capacity, does not change visceral fat distribution or accumulation, does not impact plasma triglyceride and cholesterol levels, does not influence hepatic triglyceride levels, shows significant reduction in hepatic cholesterol at 5% and 10% concentrations, and promotes greater severity of macrovesicular and microvesicular hepatic steatosis. These findings indicate that ABM may have specific therapeutic effects but raise questions about its hepatic impact.

Keywords: Mushrooms; Non-Alcoholic Fatty Liver Disease; Obesity; Fatty Liver.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fígado	30
Figura 2 – Patogênese da Esteato-Hepatite Não Alcoólica	33
Figura 3 – Esteato-Hepatite Associada a distúrbios (Não Alcoólica)	34
Figura 4 – <i>Agaricus blazei</i> Murrill – Amostras frescas e secas	39
Figura 5 – Desenho Experimental	43

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Sobrepeso e obesidade globais 2020-2035	22
Quadro 2. Classificação do indivíduo conforme valor de IMC, Grau de Obesidade e Risco de Doença	25
Quadro 3 – Componentes da Síndrome metabólica segundo o NCEP-ATP III	28
Quadro 4 – Composição de <i>Agaricus blazei</i> desidratado	40

LISTA DE ABREVIATURAS

ABM	<i>Agaricus blazei</i> Murrill
ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica
ACP	<i>American College of Physicians</i>
AGRP	Peptídeo relacionado ao agouti
AKT	Proteína Quinase B
ALT	Alanina aminotransferase
ARC	Núcleo arqueado
ASS	Enzima arginina-succinato sintase
AST	Aspartato aminotransferase
AVC	Acidente vascular cerebral
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEUA	Comite de ética no uso de animais da Unioeste
CID	Classificação Internacional das doenças
COL	Colesterol
COVID-19	<i>Corona vírus disease - 19</i>
CPT1	Carnitina Palmitoiltransferase 1
DCNT	Doença crônica não-transmissível
DCQ	Desreguladores endócrinos químicos
DH	Dieta hiperlipídica
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DHGDM	Doença Hepática Gordurosa Associada a Distúrbios Metabólicos
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DNA	<i>Ácido desoxiribunucleico</i>
EHNA	Esteatose hepática não-alcoólica
FASN	<i>Fatty Acid Synthase</i>
FGF	Fator de crescimento de fibroblasto
FXR	<i>Farnesoid X receptor</i>
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GLP-1	Peptídeo semelhante ao glucagon 1

HAL	Enzima histidina-amônia liase
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL - COL	Colesterol - lipoproteína de alta densidade (<i>high density lipoprotein</i>)
HE	Hematoxilina e eosina
HOMA-IR	<i>Homeostasis model analysis - Insulin resistance</i>
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL – 6	Interleucina 6
iNOS	Óxido Nítrico Sintase Induzida (Induced nitric oxide synthase)
IMC	Índice de massa corporal
OMS	Organização Mundial da Saúde
LAFEM	Laboratório de Fisiologia Endócrina e Metabolismo
LDL	Lipoproteína de baixa densidade (<i>low density lipoprotein</i>)
MCP-1	Proteína Quimiotáctica de Monócito 1 (Monocyte chemotactic protein-1)
MAFLD	<i>Metabolic-associated fat liver disease</i>
MASLD	<i>Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease</i>
MTTP	<i>Microsomal Triglyceride Transfer Protein</i>
NAFLD	<i>Non-alcoholic fatty liver disease</i>
NASH	<i>Non-alcoholic steatohepatitis</i>
NCEP-ATP III	<i>National Cholesterol Education Program´s Adult Treatment Panel III</i>
NPY	Neuropéptido Y
pAKT	AKT fosforilada
PAS	Ácido Periódico de Schiff
PIB	Produto interno bruto
PPAR	Receptor proliferadores ativados de peroxissoma
REL	Retículo endoplasmático liso
RER	Retículo endoplasmático rugoso
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase em tempo real (<i>Reverse Transcription Polymerase Chain</i>)
SARS-COV2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>

SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SCD1	<i>Stearyl-CoA Desaturase 1</i>
SDS-PAGE	Eletroforese em gel bifásico de poliacrilamida
SREBP	<i>Sterol Regulatory Element-Binding Protein</i>
TAB	Tecido adiposo branco
TAM	Tecido adiposo marrom
THR	Receptor de hormônio tireoidiano
TG	Triglicerídeos
TGI	Trato gastrointestinal
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
VCI	Veia cava inferior
VMS	Veia mesentérica superior
VMI	Veia mesentérica inferior

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	17
2. OBJETIVOS	21
2.1 Objetivo Geral	21
2.2 Objetivos Específicos.....	21
3. REVISÃO DE LITERATURA	22
3.1 Obesidade	22
3.2 Síndrome Metabólica	27
3.3 Fígado e Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica (MASLD).....	29
3.4 Tratamentos da obesidade e comorbidades.....	35
3.5 <i>Agaricus blazei</i> Murrill – características gerais e efeitos biológicos	38
4. MÉTODO	43
4.1 Animais.....	43
4.2 Suplementação com extrato de ABM e indução da obesidade.....	44
4.3 Avaliação do consumo alimentar, Peso corporal e Eficiência alimentar.....	44
4.4 Teste de Tolerância Oral À Glicose (oGTT) e Teste de Tolerância à Insulina (ITT) ...	45
4.5 Avaliação da obesidade e coleta de sangue	45
4.6 Dosagens plasmáticas	46
4.7 Extração da gordura da carcaça	46
4.8 Extração lipídica do fígado	46
4.9 Processamento histológico do fígado	47
4.10 Análise estatística	47
5. ARTIGO	48
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	63
REFERÊNCIAS.....	64
ANEXO	80
Anexo 1 – Dieta Hiperlipídica (DH)	80
Anexo 2 – Aprovação do Comitê de Ética	81
Anexo 3 – Normas da Revista NUTRIVISA – Revista de Nutrição e Vigilância em Saúde (Journal of Nutrition and Health Surveillance)	82
Anexo 4 – Comprovante de submissão do artigo.....	89

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é um problema de saúde global que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade é definida como uma doença crônica não transmissível caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, a qual pode ocasionar uma série de complicações para a saúde. Segundo critério adotado pela OMS, o indivíduo com sobrepeso é caracterizado tendo um Índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 25kg/m^2 , enquanto, para o indivíduo obeso, o IMC deve ser maior ou igual a 30kg/m^2 . A OMS afirma que, em 2016, mais de 1,9 bilhões de adultos estavam acima do peso e, desses, mais de 650 milhões eram obesos (OMS, 2021). *The Lancet Diabetes & Endocrinology Commission* publicou recente trabalho, mediante um consenso de especialistas, evidenciando a recomendação de mudança no critério diagnóstico de obesidade. Havia, então, limitações das medidas de IMC para caracterizar a obesidade clínica e, conseqüentemente, o risco de morbidades, pois não refletiria fidedignamente o excesso de massa gordurosa, por exemplo, em indivíduos atléticos que apresentam alto IMC por uma alta massa muscular ou indivíduos com alta massa óssea; dessa forma, IMC poderia subestimar ou superestimar o grau de obesidade. Assim, definiu-se obesidade clínica como uma combinação do fenótipo obeso com evidência objetiva e específica de doença contínua devido à obesidade. De acordo com essa definição, o diagnóstico da obesidade clínica requer confirmação do status mediante critérios antropométricos (por exemplo, circunferência da cintura, índice cintura-quadril ou índice cintura por peso) ou, quando disponível, mensurações diretas de massa gordurosa (bioimpedância, por exemplo); adicionalmente, sinais e sintomas de funções anormais de órgão, sistemas ou tecido, além de limitações da atividade diária, tais como: reflexo dos efeitos da obesidade sobre mobilidade e outras atividades básicas da vida cotidiana (Rubino et al., 2025). A prevalência da obesidade aumentou nas últimas décadas, com um crescimento alarmante em países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil. As estimativas revelam que aproximadamente 41% dos adultos brasileiros serão obesos em 2035. Sugere-se, ainda, que mais de 4 bilhões de pessoas no mundo serão afetadas com sobrepeso e obesidade em 2035, um significativo aumento em relação a 2020, quando havia 2,6

bilhões (*World Obesity Federation*, 2023). O acúmulo excessivo de gordura corporal predispõe ao desenvolvimento de várias patologias, como o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares - hipertensão arterial sistêmica (HAS), acidente vascular cerebral (AVC), infarto do miocárdio, alguns tipos de cânceres, dislipidemias e Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica (MASLD) (Hoffman *et al.*, 2018; Rhee, 2019).

A MASLD (em inglês *Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*) afeta aproximadamente um quarto da população adulta mundial (Eslam *et al.*, 2020) e é uma manifestação hepática da síndrome metabólica. A MASLD inclui desde uma simples esteatose hepática, em que o indivíduo apresenta acúmulo de gordura nos hepatócitos, até uma esteato-hepatite (EHNA), na qual, além do acúmulo citado anteriormente, há a presença de inflamação e degeneração hepatocelular, muitas vezes, podendo ser acompanhada do aparecimento de fibrose e podendo evoluir para a cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (COHEN; HORTON; HOBBS, 2011). Entre os fatores fisiopatológicos envolvidos com o desenvolvimento da MASLD, destacam-se o excesso de ácido graxos livres derivados do tecido adiposo visceral, a dieta rica em lipídios, o aumento da lipogênese e a inflamação crônica de baixo grau.

O tratamento ouro da MASLD envolve redução do peso corporal, ou seja, o combate à obesidade. A redução do peso corporal pode ser alcançada por meio de mudanças no estilo de vida, cirurgia bariátrica e medicações (Eslam *et al.*, 2020; Milić *et al.*, 2014). Em relação ao tratamento farmacológico, existem poucos medicamentos disponíveis para o tratamento clínico da obesidade e, ainda, são associados a uma série de efeitos adversos. Dessa forma, a descoberta de novas substâncias com potencial efeito terapêutico é de extrema importância para o enfrentamento dessa doença e de suas comorbidades (George *et al.*, 2014; Kumar, 2019).

Nesse sentido, estudos indicam que algumas frutas, vegetais, especiarias, legumes, plantas medicinais e cogumelos comestíveis apresentam substâncias com potenciais efeitos para o tratamento da obesidade e de suas comorbidades (Shang *et al.*, 2020). Em relação aos cogumelos, há muito tempo, são utilizados como alimento devido ao seu baixo valor calórico, porém, possuem alto teor de lipídeos, proteínas, vitaminas, minerais e moléculas bioativas (Huang *et al.*, 2022). Ademais, diversos cogumelos são usados com fins medicinais, contudo, muitas vezes, esse ato apenas está baseado em crenças populares e não em comprovações científicas (Firenzuoli *et*

al., 2008). Dentre os cogumelos, destaca-se o *Agaricus blazei* Murrill (ABM), também chamado de “cogumelo do sol”.

O ABM possui um píleo ouro-acastanhado, carnoso, convexo e com o estipe duro. As maiores áreas de produção encontram-se na China, Brasil e Japão (Firenzuoli et al., 2008). Na composição geral do ABM, encontra-se pouca gordura, alto teor de proteínas e carboidratos, vitaminas B1, B2, B9, B12, C, D2 e E, entre outros (Huang et al., 2022). Entre os componentes bioativos, destacam-se as β -glucanas, um tipo de polissacarídeo (Ohno et al., 2001, apud Firenzuoli et al., 2008).

Segundo crenças populares, o consumo de ABM auxilia o combate ao estresse tanto físico como emocional, redução do colesterol (COL), melhora da qualidade de vida de diabéticos, prevenção de úlcera péptica e osteoporose, além de tratamento de problemas circulatórios e digestivos (Firenzuoli et al., 2008). A literatura científica, por sua vez, evidencia que extratos ou frações específicas do ABM possuem efeito antidiabético, atividade antiviral e anticarcinogênico, efeito imunomodulatório, antileishmaniose e proteção hepática (Wang et al., 2013).

Em relação à obesidade e a MASLD, os potenciais efeitos medicinais da suplementação do ABM nesses estados patológicos não recebem tantos enfoques científicos. A suplementação com *Agaricus* (25 mg/Kg), na dieta hiperlipídica (DH) de ratos, pelo período de 20 semanas, teve efeito protetivo contra o desenvolvimento da obesidade. A suplementação preveniu o aumento da massa de gordura, da concentração plasmática de insulina e leptina, bem como promoveu aumento da concentração de adiponectina (Vincent et al., 2013). Em outro estudo, ratos suplementados com 640 mg/Kg do extrato de ABM intragastricamente, pelo período de 8 semanas e alimentados com DH, apresentaram melhora no quadro dislipidêmico com redução da concentração sérica de TG, COL, LDL-COL e aumento da HDL-COL (Li et al., 2019).

Dessa forma, considerando a relação entre a obesidade e a MASLD, a escassez de evidências científicas sobre os efeitos do extrato de ABM e o crescente número de casos dessas doenças, diante da relevância de novas opções terapêuticas para obesidade e MASLD, bem como considerando os benefícios da busca por soluções naturais e acessíveis para tratar a obesidade e suas comorbidades, este trabalho visa responder ao seguinte questionamento: quais os efeitos da

suplementação com extrato comercial de Cogumelo do Sol (*Agaricus blazei* Murrill) no tratamento da obesidade e MASLD em camundongos machos obesos?

A hipótese era de que a suplementação com o extrato comercial de ABM iria reduzir o acúmulo de gordura corporal e o ganho de peso, assim como as alterações da homeostase lipídica e esteatose hepática em camundongos obesos alimentados com dieta hiperlipídica.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos do consumo do Cogumelo do Sol (*Agaricus blazei* Murrill) sobre os parâmetros bioquímicos, histopatológicos e fisiológicos relacionados à obesidade e à Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica em camundongos obesos.

2.2 Objetivos Específicos

Avaliar se a suplementação com o ABM, após a instalação da obesidade, reverte a deposição de gordura hepática e, conseqüentemente, a MASLD bem como as alterações plasmáticas na homeostase lipídica e glicêmica provocadas pela dieta hiperlipídica;

Verificar qual a dose de ABM mais efetiva no tratamento da obesidade e da MASLD.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Obesidade

A obesidade é considerada por muitos como uma epidemia do século XXI. Dados epidemiológicos da *World Obesity Atlas 2023* (Atlas da Obesidade 2023) e da *World Obesity Federation*¹ estimam que mais de 4 bilhões de pessoas serão afetadas por sobrepeso ou obesidade em 2035, número superior a 2,6 bilhões em 2020. Em termos percentuais, em 2020, 38% da população mundial apresentava sobrepeso ou obesidade; em 2025, esse percentual será de 50% (Quadro 1).

Quadro 1 Sobrepeso e obesidade globais 2020-2035

Número de pessoas (com mais de 5 anos) e percentagem da população com excesso de peso ou obesidade*

	2020	2025	2030	2035
Número com sobrepeso ou obesidade (IMC≥25kg/m ²) (milhões)	2.603	3.041	3.507	4.005
Número com obesidade (IMC≥30kg/m ²) (milhões)	988	1.249	1.556	1.914
Proporção da população com sobrepeso ou obesidade (IMC≥25kg/m ²)	38%	42%	46%	51%
Proporção da população com obesidade (IMC≥30kg/m ²) 14%	14%	17%	20%	24%

*Em milhões de pessoas

Fonte: Adaptado de World Obesity Federation, Atlas da Obesidade Mundial 2023

No Brasil, dados igualmente alarmantes indicam que a prevalência de obesidade, em 2020, era de 26,8% e que, em 2035, corresponderá a 41% da população brasileira adulta (WOF, 2023; Swinburn et al., 2019). Essa alta prevalência do sobrepeso e obesidade gera impactos sociais e econômicos mundiais (Atlas da Obesidade 2023). A publicação *The Global Burden of Disease Collaboration* (GBD,

¹ A World Obesity Federation (WOF) é uma organização internacional sem fins lucrativos que trabalha para prevenir e tratar a obesidade. Foi fundada em 2005 e tem sede em Londres, Reino Unido. A WOF é composta por mais de 500 organizações membros de todo o mundo, incluindo associações médicas, associações de pacientes, organizações governamentais e empresas. A missão da WOF é “um mundo livre da obesidade” e algumas atividades realizadas incluem a promoção de políticas públicas, educação e conscientização pública sobre a obesidade e apoio à pesquisa e desenvolvimento de novos tratamentos para a obesidade. A WOF também publica uma série de relatórios que fornece dados sobre a prevalência da obesidade em todo o mundo, como o Atlas Mundial da Obesidade.

2017), da OCDE², associa os custos de saúde com obesidade com mais de 38 condições mórbidas, incluindo diversas formas de cancro, hipertensão e doenças cardiovasculares, doenças hepáticas e renais, diabetes, além de várias outras Doenças Crônicas Não-Transmissíveis (DCNT). A lista não é taxativa, visto que as comorbidades adicionais associadas ao IMC elevado poderão acarretar custos de saúde, como saúde mental e condições neurológicas, distúrbios endócrinos, problemas respiratórios, cárie dentária, entre outros. As estimativas apresentadas sugerem que, seguindo as atuais tendências, a obesidade e o sobrepeso terão um custo econômico global em torno de US\$ 4 trilhões, em 2035, 3% do Produto Interno Bruto (PIB) mundial aproximadamente. Esse custo total representa tanto o custo no sistema de saúde em si quanto as consequências e os impactos do sobrepeso e obesidade sobre a produtividade econômica – absenteísmo, presenteísmo, aposentadoria e morte prematura (WOF, 2023; Schumacher, 2023; Frank et al., 2022; Afzal et al., 2021; Brewis et al., 2017; D’Onghia et al., 2021; Lim et al., 2012; Senaratna et al., 2017; Chen et al., 2018).

A obesidade é uma condição que resulta de um desequilíbrio entre o consumo de calorias e o gasto energético, o que ocasiona o acúmulo excessivo de gordura corporal e uma extrapolação do peso ideal, normal ou eutrófico. Esse desequilíbrio pode ser causado por diversos fatores, incluindo fatores genéticos, ambientais, comportamentais e psicológicos. Os fatores genéticos podem influenciar a regulação do peso corporal, afetando a resposta do organismo à ingestão de alimentos e ao gasto energético. Os fatores ambientais, como a disponibilidade de alimentos ricos em calorias e pobres em nutrientes, o sedentarismo e o estresse, também podem contribuir para o desequilíbrio energético. O ambiente obesogênico, por exemplo, caracterizado pela facilidade de acesso a alimentos altamente calóricos e pela falta de oportunidades para atividades físicas, pode ocasionar o aumento do consumo de alimentos e a diminuição do gasto energético. Os fatores comportamentais, como a alimentação inadequada e a falta de atividade física, também são importantes na

² A Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) é uma organização internacional que promove políticas para melhorar o bem-estar econômico e social dos países participantes. Fornece um fórum para governos compartilharem experiências, a fim de buscar soluções conjuntas para desafios econômicos, sociais e ambientais. Além disso, realiza diversas pesquisas, estudos e análises que ajudam os países a tomar melhores decisões em economia, comércio, investimento, política social, educação, ciência, tecnologia, entre outros (OCDE, 2023).

etiologia da obesidade. A escolha de alimentos ricos em gordura e açúcar, bem como o consumo excessivo de alimentos processados, tende a ocasionar o aumento do consumo calórico. Os fatores psicológicos, a exemplo da depressão, a ansiedade e o estresse, também podem contribuir para o desenvolvimento da obesidade. Outro fator atual, que tem que ser ressaltado, é a pandemia do novo Coronavírus (COVID-19), a qual demonstrou estar associada com o ganho de peso em adultos e crianças em muitos países. O isolamento social foi uma das medidas de intervenção para interromper a propagação do vírus, assim, conseqüentemente, fomentou a redução da atividade física e o excesso de tempo livre durante a autoquarentena; isso resultou em mudanças no estilo de vida e nos hábitos de alimentação, o que repercutiu no aumento do peso corporal. Nesse sentido, a obesidade não se restringe a causas biológicas (WOF, 2023; Barouki, 2021; Koch et al, 2021; González-Muniesa et al., 2017).

Segundo as Diretrizes Brasileiras de Obesidade (2016), o peso ideal é calculado considerando parâmetros, a exemplo da idade, biotipo, sexo e altura, em comparação com os estudos populacionais, e pode ser obtido a partir do IMC. IMC 18,5 a 24,9 kg/m² é considerado normal. O IMC é calculado pelo valor do peso (kg) pela altura ao quadrado (em m²). No Brasil, tem-se adotado a proposta da OMS para classificação de indivíduos em sobrepeso e obesidade (Quadro 2). Convencionou-se considerar sobrepeso IMC de 25 a 29,9 kg/m² e obesidade IMC igual ou maior que 30,0 kg/m². A influência de uma série de fatores contribui para o desequilíbrio energético; em consequência, há um alto IMC e um alto risco de doença (OMS, 2021; Porto, 2019; Abeso, 2016; Kümpel et al, 2011).

Quadro 2 Classificação do indivíduo conforme valor de IMC, Grau de Obesidade e Risco de Doença.

IMC (KG/M ²)	CLASSIFICAÇÃO	OBESIDADE GRAU/CLASSE	RISCO DE DOENÇA
<18,5	Magro ou baixo peso	0	Normal ou elevado
18,5-24,9	Normal ou eutrófico	0	Normal
25-29,9	Sobrepeso ou pré-obeso	0	Pouco elevado
30-34,9	Obesidade	I	Elevado
35-39,9	Obesidade	II	Muito elevado
≥40,0	Obesidade grave	III	Muitíssimo elevado

Fonte: Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica, 2016

O IMC apresenta limitações por subestimar ou superestimar a presença do excesso de adiposidade, especialmente, em níveis ao redor dos limiões tradicionais utilizados para definir a obesidade. Nesse sentido, a *The Lancet Diabetes & Endocrinology Commission*, em 2025, publicou um novo consenso a respeito do critério de diagnóstico de obesidade clínica denominado *Definition and diagnostic criteria of clinical obesity*. A obesidade passou a ser percebida como doença específica e caracterizada, ou seja, uma patologia em si e não apenas como um fator de risco ou um fenótipo. Para essa comissão, a obesidade clínica é definida como uma adiposidade excessiva, que deve ser constatada e tratada com as mesmas implicações diagnósticas de outras doenças crônicas. O IMC poderá ser utilizado, mas não deve ser a única forma de verificação da adiposidade. A avaliação deve incluir a história clínica, exame físico, testes laboratoriais básicos (hemograma, glicemia, perfil lipídico e testes de função renal e hepático), testes diagnósticos adicionais para a verificação de lesão de órgão alvo, sistemas ou tecidos. É recomendada a utilização de pelo menos uma mensuração antropométrica, como a circunferência da cintura, índice cintura-quadril, ou índice cintura por peso; também, é possível uma mensuração direta da massa gordurosa, se disponível (bioimpedância, por exemplo), ou ambos. A definição é ampliada incluindo sinais e sintomas de anormalidades funcionais de órgãos alvo, sistemas ou tecidos, limitações nas atividades diárias, tais como redução da mobilidade e dificuldade de realizar atividades básicas da vida diária, a saber, tomar banho, alimentar-se, vestir-se, entre outros. Deve-se descartar

outras causas óbvias de disfunção ou sinais e sintomas (por exemplo, doenças endocrinológicas que cursam com obesidade). Outro ponto relevante do documento é que se definiu critério de obesidade pré-clínica e obesidade clínica. Assim, a definição de obesidade pré-clínica implica confirmação do excesso de adiposidade somada à avaliação de preservação de função de órgão alvo, tecido ou sistema. Por outro lado, a obesidade clínica implicaria algum grau de lesão ou disfunção, não necessariamente metabólica, podendo ocorrer outras disfunções, como cardiovasculares, respiratórias ou musculoesqueléticas (Rubino et al., 2025).

O manejo do paciente obeso deve considerar uma abordagem interdisciplinar. A compreensão da obesidade, numa percepção ampliada do processo saúde-doença, extrapola os aspectos biológicos e é influenciada pelas relações sociais, econômicas e psicológicas. Portanto, é importante considerar fatores, como estilo de vida, condições de trabalho, educação e nível socioeconômico, na promoção da saúde e prevenção da obesidade. Além disso, a integração de diferentes disciplinas acadêmicas pode contribuir para uma análise mais ampla do problema, considerando fatores externos, como os esforços de marketing para o consumo de fast food. A abordagem interdisciplinar também pode ajudar a buscar alternativas de tratamento para a obesidade, como o uso de produtos naturais e especialmente cogumelos terapêuticos, o que se configura como uma estratégia de construção de conhecimento que visa não apenas melhorar a vida das pessoas, mas também promover o desenvolvimento sustentável e inclusivo. Assim, o acolhimento adequado do paciente obeso deve considerar não apenas sua condição física, mas também aspectos socioeconômicos, comportamentais e ambientais (Taofiq et al., 2019; González-Muniesa et al., 2017; Minayo, 2011; Gomes e Deslandes, 1994).

Independentemente da origem da obesidade, ela tem sido causa de mortalidade e morbidade relacionadas a problemas cardiovasculares, doenças dos ossos e músculos, de rins e de fígado, além de cânceres que afetam direta ou indiretamente a saúde do indivíduo. Em uma meta-análise, que utilizou dados de 239 estudos coortes prospectivos em quatro continentes, o sobrepeso e a obesidade foram significativamente associados à mortalidade total, a doenças cardiovasculares e a câncer, em comparação com o grupo com peso normal. Além da mortalidade, a obesidade foi associada à resistência à insulina, hipertensão e hipercolesterolemia,

condições relacionadas à Síndrome Metabólica (The Global BMI Mortality Collaboration, 2016; Milić et al, 2014; Weiß et al, 2014).

3.2 Síndrome Metabólica

A obesidade está intimamente associada à síndrome metabólica (SM), uma condição que envolve uma combinação de fatores de risco metabólicos que aumentam o risco de problemas de saúde graves, como doenças cardíacas, acidente vascular cerebral e diabetes mellitus tipo 2 (DM2). A síndrome metabólica é caracterizada, segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), pela presença de pelo menos três componentes simultâneos entre obesidade central (circunferência abdominal³ aumentada, > 102cm para homens, > 88cm para mulheres), pressão arterial (≥ 130 mmHg sistólica ou ≥ 85 mmHg diastólica), concentrações elevadas de triglicérides (≥ 150 mg/dL), concentrações baixas de colesterol HDL (< 40 mg/dL para homens, < 50 mg/dL para mulheres) e alta glicemia em jejum (≥ 110 mg/dL) (Quadro 3). A definição foi desenvolvida pela *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III*⁴ (NCEP-ATP III) e adotada pela SBC. Esses fatores de risco estão frequentemente interconectados e têm a obesidade como um elemento-chave (SBC, 2005).

A obesidade central, especialmente o acúmulo de gordura visceral na região abdominal, está fortemente associada à resistência à insulina, uma condição em que as células do corpo têm dificuldade em usar a insulina de maneira eficaz. A resistência à insulina é um fator chave na fisiopatologia da síndrome metabólica, pois está envolvida no desenvolvimento de outros componentes da síndrome, como hipertensão arterial, alterações nos lipídios sanguíneos e ganho de peso. Como a resistência à insulina promove níveis elevados de insulina no organismo, o

³ Circunferência abdominal: medida no meio da distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior. Trata-se de uma medida antropométrica mais representativa da gordura intra-abdominal e de aferição mais simples e reprodutível (SBC, 2005)

⁴ *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* foi uma iniciativa desenvolvida nos Estados Unidos com objetivo de fornecer diretrizes baseada em evidências para o tratamento do colesterol elevado em adultos. Enfatizou a importância da avaliação do perfil lipídico completo e estabeleceu categorias de risco para doenças cardiovasculares. Foi publicado pelo *National Heart, Lung and Blood Institute* em 2001.

metabolismo é direcionado no sentido de aumento de gordura no fígado. Em consequência, pode haver o acúmulo de gordura na forma de triglicerídeos resultando em lesões hepáticas. Além disso, a obesidade central também está relacionada à ativação crônica do sistema inflamatório, que pode contribuir para o desenvolvimento e progressão da síndrome metabólica. A gordura visceral libera substâncias pró-inflamatórias no organismo, o que ocasiona um estado inflamatório crônico que interfere na regulação dos processos metabólicos. A resistência à insulina e a dislipidemia são condições que favorecem o desenvolvimento da Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica (MASLD) (Moreira et al., 2024; Ganesan & Xu, 2018; Sangro et al., 2023; González-Muniesa, 2017, Francanzani et al., 2008).

Quadro 3 – Componentes da Síndrome metabólica segundo o NCEP-ATP III

Componentes	Níveis
Obesidade abdominal por meio de circunferência abdominal	
Homens	> 102 cm
Mulheres	> 88 cm
Triglicerídeos	≥ 150 mg/dL
HDL Colesterol	
Homens	< 40mg/dL
Mulheres	< 50mg/dL
Pressão arterial	≥ 130 mmHg ou ≥ 85 mmHg
Glicemia de jejum	≥ 110 mg/dL

Fonte: Adaptado de SBC, 2005

3.3 Fígado e Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica (MASLD)

O fígado é um órgão que pesa cerca de 1500g e representa aproximadamente 2,5% do peso corporal do adulto humano. Encontra-se principalmente no quadrante superior direito do abdome e é protegido pela caixa torácica e pelo diafragma. Ocupa maior parte do hipocôndrio direito e do epigástrico superior; estende-se até o hipocôndrio esquerdo. É dividido anatomicamente em lobos direito, esquerdo, caudado e quadrado; além disso, apresenta uma estrutura chamada de vesícula biliar na face inferior do lobo direito na fossa da vesícula biliar. Todos os nutrientes absorvidos pelo trato gastrointestinal (TGI) são direcionados para o sistema venoso porta, com exceção das gorduras que seguem via sistema linfático. A veia porta do fígado, formado pela união das veias mesentéricas superior (VMS) e esplênica⁵, segue um trajeto curto de 7 a 8 cm, contido no ligamento hepatoduodenal, e divide-se em ramos direito e esquerdo, próximo à porta do fígado. A veia porta recebe sangue rico em nutrientes e oxigenação reduzida da parte abdominal do sistema digestório. Seus ramos são distribuídos em um padrão segmentar e expandem em capilares terminais, os sinusoides venosos do fígado (Moore, 2019).

A unidade funcional do fígado chama-se lóbulo hepático (Figura 1B), descrito como uma estrutura hexagonal, e é formado em torno da veia central (também conhecida como vênula hepática terminal). As placas de hepatócitos de uma célula de espessura irradiam-se do lóbulo, estendem em direção à periferia do lóbulo e são contínuas às placas de outros lóbulos (Figura 1C). Entre as placas de hepatócitos, localizam-se os sinusoides hepáticos⁶, revestidos de células endoteliais, células de Kupffer e células estreladas. O ácino hepático corresponde à porção do parênquima em que o centro está relacionado com espaço portal; é formado por tecido conjuntivo

⁵ Normalmente, a veia mesentérica inferior – VMI – conflui na veia esplênica, contudo, para 40% das pessoas, ela segue na união da VMS com a esplênica. A VMS drena jejuno e íleo (intestino delgado), ceco, apêndice vermiforme, colo ascendente e transversa (intestino grosso); a VMI drena colo descendente e sigmoide (intestino grosso) (Moore, 2019).

⁶ A estrutura do sinusoide hepático promove o contato íntimo do sangue com os hepatócitos e as células sinusoidais. O espaço de Disse é encontrado entre o revestimento sinusoidal e o hepatócito, além de permitir o contato entre as microvilosidades do polo sinusoidal do hepatócito e os metabólitos; também produz linfa (drenada para os espaços portais) que desempenha papel importante na condição patológica da ascite (Brasileiro Filho, 2021).

contendo um ramo da veia porta, um ramo da artéria hepática, um ducto biliar, além de vasos linfáticos e nervos. A inervação do órgão é realizada pelo plexo hepático, contendo fibras simpáticas de T7 a T10 que se anastomosam com o plexo celíaco, pelos nervos vago direito e esquerdo e com o nervo frênico direito, destacando o fato de que as ramificações nervosas chegam até os tratos portais menores (Brasileiro Filho, 2021; Moore, 2019; Hall, 2017; Rubin, 2013)

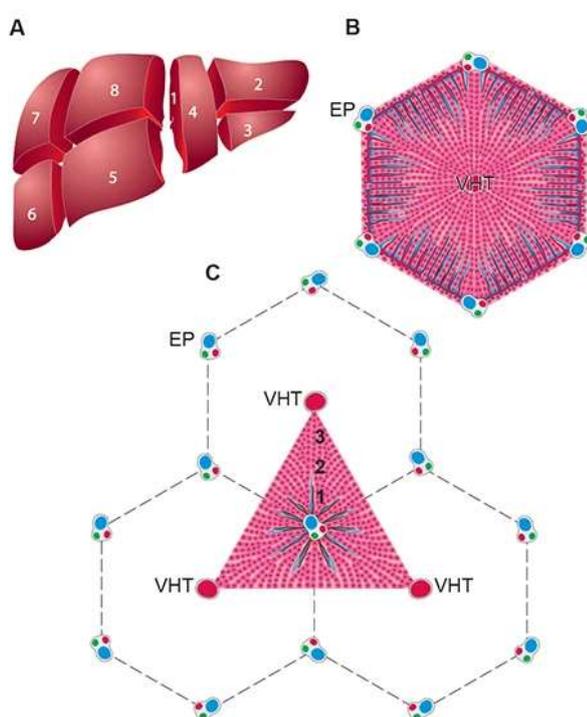


Figura 1 – Aspecto anatômico-histológico do Fígado. A) Segmentação do fígado, B) Lóbulo Hepático, C) Visão integrada do lóbulo hepático e do ácino.

Fonte: Brasileiro Filho, 2021

Funcionalmente, o fígado exerce um papel central no processamento e distribuição metabólica: desempenha funções no metabolismo de carboidratos – metabolismo e armazenamento de glicogênio, gliconeogênese, formação de compostos orgânicos intermediários; metabolismo de gorduras – oxidação dos ácidos graxos, síntese de colesterol, fosfolípidios e lipoproteínas e lipogênese; metabolismo de proteínas – desaminação dos aminoácidos, formação da ureia, formação de proteínas plasmáticas e sínteses de moléculas orgânicas a partir de aminoácidos; fornece aos demais tecidos uma combinação adequada de nutrientes através da

corrente sanguínea (Hall, 2017). Alterações no funcionamento normal do fígado causadas pela obesidade e/ou síndrome metabólica podem desencadear a MASLD.

Um espectro de alterações hepáticas, originalmente encontradas em pacientes etílicos, foram evidenciados em pacientes que não consumiam álcool em excesso. Tais alterações foram denominadas de “doença hepática gordurosa não alcoólica - DHGNA” (NAFLD, do inglês *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*). As alterações morfológicas da doença hepática gordurosa alcoólica e não alcoólica são semelhantes e apresentam três tipos de alterações hepáticas: esteatose, hepatite e fibrose (Kumar, 2021).

O termo DHGNA, cunhado em 1980, foi alterado, em 2020, por meio de um Consenso Internacional composto por especialistas de 22 países, para DHGDM (Doença Hepática Gordurosa relacionada com Distúrbios Metabólicos), que identifica indivíduos com resistência à insulina ou obesidade, ou que apresenta síndrome metabólica mesmo com biotipos magros (Eslam et al., 2020). A importância da atualização parte do reconhecimento de causas prevalentes para tais distúrbios, explica melhor os espectros presentes na condição patológica associada à disfunção relacionada à síndrome metabólica, bem como permite padronizar diagnóstico e abordagens clínicas de terapêutica e pesquisa, como em *guidelines* e publicações. A exclusão de outras doenças hepáticas, incluindo a alcoólica, autoimune ou hepatite viral, é pré-requisito para o correto diagnóstico de DHGDM. Contudo, a nomenclatura adotada pela ABESO, atualmente, é Doença Esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD, do inglês *Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*) (Moreira et al., 2023, 2024). Como a nova nomenclatura é relativamente recente, neste trabalho, trataremos a DHGNA e DHGDM como sinônimo de MASLD, visto tratar-se da mesma entidade fisiopatológica, caracterizada por um espectro de achados patológicos, que iniciam com esteatose hepática, mas podem evoluir para esteato-hepatite, cirrose e carcinoma hepatocelular (Sangro et al, 2023; Eslam et al., 2020; Moreira, 2023, 2024).

A MASLD tem se tornado uma das formas mais relevantes de doença crônica hepática do mundo devido ao aumento progressivo das taxas de obesidade nos últimos 30 a 40 anos. É fortemente associada à resistência à insulina e à síndrome metabólica – inclui obesidade abdominal, hipertrigliceridemia, baixo colesterol HDL,

hipertensão arterial e/ou hiperglicemia. A causa mais comum de mortalidade entre os pacientes com MASLD é a doença cardiovascular (Sangro et al., 2023).

A patogênese é demonstrada na Figura 2. Uma parte importante da patogênese, baseada na hipótese de múltiplos golpes, é desempenhada pela resistência à insulina, estresse oxidativo e a cascata inflamatória. O primeiro golpe é o acúmulo de triglicerídeos em hepatócitos, seja por dieta excessiva, por obesidade ou por resistência à insulina. A hiperinsulinemia, no contexto de resistência à insulina, permite o aumento da liberação de ácidos graxos livres dos adipócitos para a corrente sanguínea e que são absorvidos pelo fígado, onde se acumulam; uma parte advém da síntese “de novo” dos ácidos graxos pelas células hepáticas, o que gera a esteatose hepática. O excesso de lipídeos intra-hepáticos aumenta ainda mais a resistência à insulina no fígado e sensibiliza os hepatócitos aos efeitos tóxicos dos produtos inflamatórios. No segundo golpe, o estresse oxidativo e a lipotoxicidade agridem as mitocôndrias e induzem a liberação de produtos pró-inflamatórios, como TNF e a IL-8. Ácidos graxos livres são oxidados nas mitocôndrias, peroxissomos e microsomas, o que gera produtos reativos. Mediadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 beta (IL-1 β) e interleucina-6 (IL-6), além das adiponectinas, são importantes nesse cenário. Interações complexas entre os hepatócitos, células de kupffer, adipócitos, mediadores inflamatórios e radicais de oxigênio resultam em esteato-hepatite. A esteato-hepatite não alcoólica (NASH, do inglês *non-alcoholic steatohepatitis*) descreve características clínicas evidentes de lesões hepáticas, como transaminases elevadas e características histológicas de hepatite. O terceiro golpe representa a inibição de replicação de hepatócitos diferenciados, além do aumento da população de células progenitoras, o que contribui para a neoformação conjuntiva – fibrose e cirrose, ou seja, a inflamação crônica contribui para a lesão hepatocítica e, a longo prazo, a fibrose e a cirrose. Em alguns pacientes, pode ocorrer o desenvolvimento do carcinoma hepatocelular (Kumar, 2021; Milić et al., 2014; Weiß et al., 2014; Ferré & Foufelle, 2010; Chávez-Tapia et al., 2009).

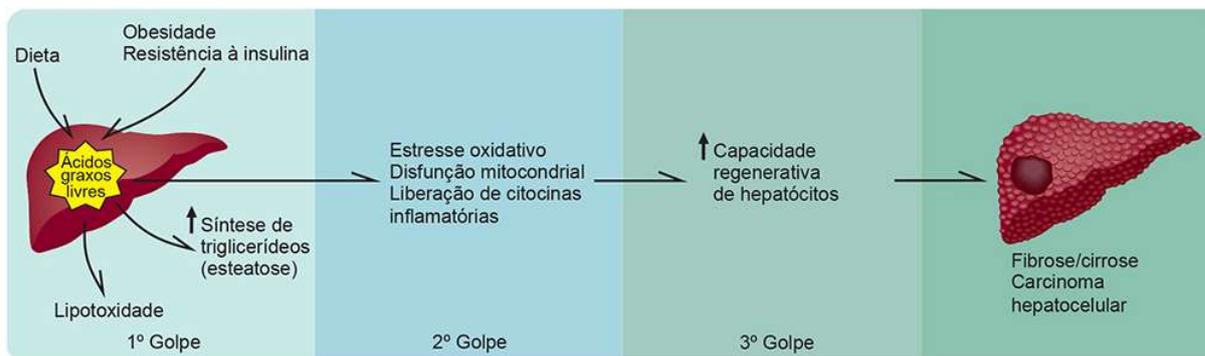


Figura 2 – Patogênese da esteato-hepatite não alcoólica.

Fonte: Brasileiro Filho, 2021

Sob os aspectos morfológicos e histológicos da MASLD, as lesões ocorrem sobretudo nos lóbulos hepáticos, contrapondo os achados de outras hepatites crônicas que acometem preferencialmente os espaços portais. A lesão inicial é a esteatose do tipo macrovesicular (Figura 3A). Após algum tempo, apresentam-se sinais de esteato-hepatite (Figura 3B) com características de balonização hepatocitária (inflamados e expandidos, com aparência de balões) e infiltrado inflamatório com macrófagos, neutrófilos e linfócitos (Figura 3C). Em sequência, surge a fibrose perissinusoidal, com início na zona 3, típica da doença (Figura 3D).

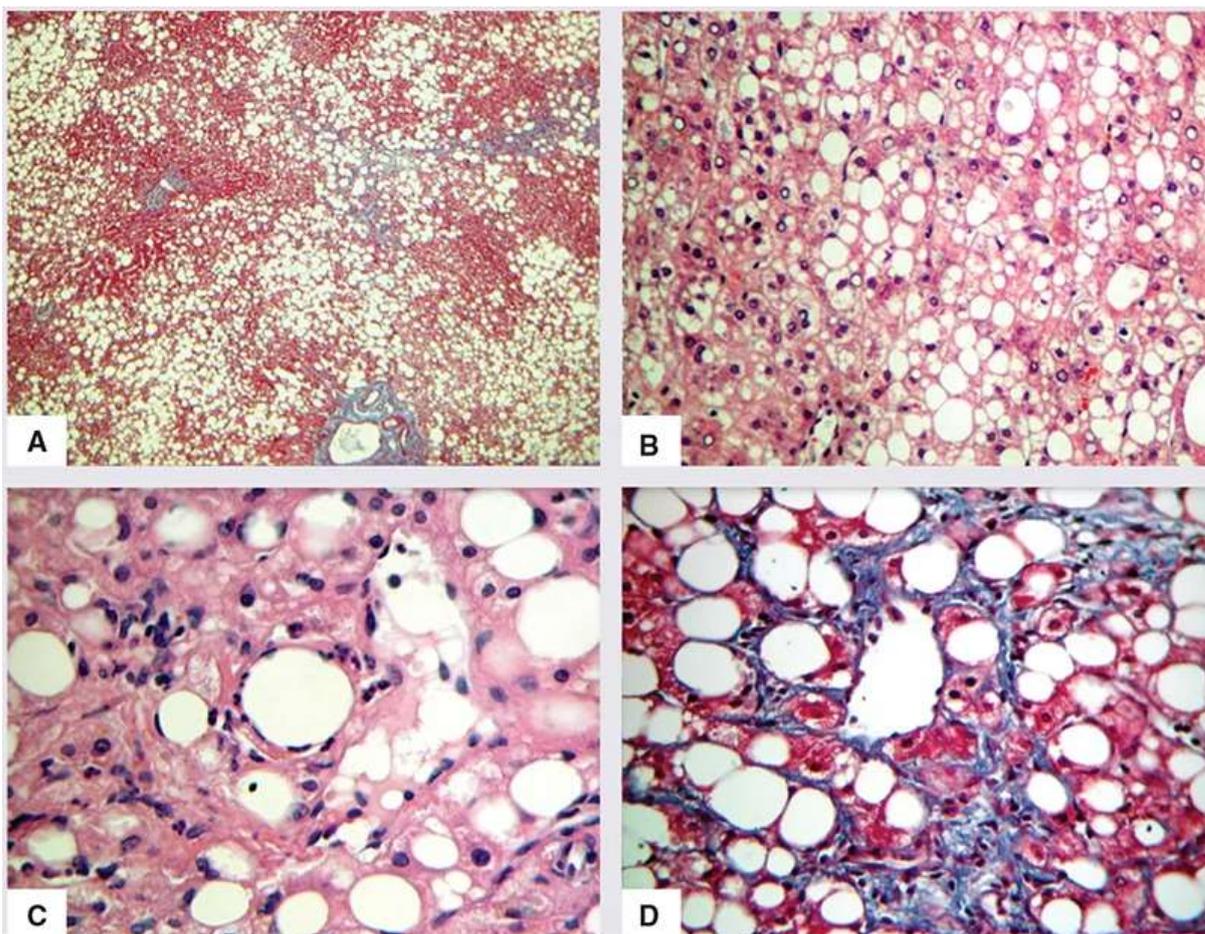


Figura 3 – Esteato-hepatite associada a distúrbios metabólicos (não alcoólica). A) Esteatose macrovesicular; B) Balonização hepatocitária intensa; C) Infiltrado lobular com neutrófilos; C) Fibrose perissinusoidal corado com tricrômico de Masson.

Fonte: Brasileiro Filho, 2021

Enzimas hepáticas estão elevadas em 20% dos pacientes com MASLD. Os níveis de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) podem estar normais ou moderadamente elevados (1,5 a 2 vezes o limite superior normal) com relação AST/ALT <1 , indicando que essas enzimas são marcadores fracos de lesão gordurosa. Os níveis de fosfatase alcalina e gama-glutamil transpeptidase podem variar, mas independentemente do IMC. Baixos níveis de adiponectina podem estar associados à esteatose gordurosa não alcoólica em indivíduos saudáveis. Níveis de adiponectina, associada com a avaliação de resistência à insulina e nível sérico de colágeno tipo IV, podem prever 90% dos casos de esteatose em estágio inicial. Outros marcadores bioquímicos podem ser avaliados, a exemplo do perfil lipídico

sérico pró-aterogênico, ácido úrico, microalbuminúria, proteína C reativa, glicemia em jejum, insulina e níveis séricos de ferritina. A concentração de ferritina é aumentada em cerca da metade dos pacientes e saturação de transferrina aumenta em alguns pacientes. A alta coincidência com o DM2 justifica o rastreio de rotina, como a hemoglobina glicada (HbA1c) e o teste oral de tolerância à glicose. Novos marcadores genéticos têm sido descritos, a exemplo da variante fosfolipase semelhante à patatina, contendo domínio 3 (PNPLA3), que indica risco aumentado da progressão da esteato-hepatite não alcoólica, fibrose e carcinoma hepatocelular (Mann & Anstee, 2017; Milić et al., 2014; Weiß, 2014).

A definição diagnóstica de MASLD requer biópsia de fígado⁷, considerada o padrão ouro de diagnóstico, de forma que é necessário para identificar a esteato-hepatite não alcoólica, a fim de distingui-la da MASLD não complicada. Técnicas de imagens não invasivas, como ressonância magnética, tomografia computadorizada, ultrassom ou elastografia, podem ser utilizadas, pois oferecem um valioso quadro de depósitos de gordura e extensão de fibrose (Sangro et al., 2023; Kumar, 2021; Weiß, 2014).

A MASLD é reversível nos seus estágios iniciais. Quando associada à obesidade, a redução do peso corporal desempenha um papel crucial na reversão dessa doença. Dessa forma, o tratamento da obesidade indiretamente ocasiona a redução de suas comorbidades, entre elas, a MASLD.

3.4 Tratamentos da obesidade e comorbidades

O tratamento da obesidade e da síndrome metabólica geralmente envolve uma abordagem multifatorial, incluindo mudanças no estilo de vida, como dieta saudável, prática regular de atividade física, perda de peso, controle da pressão arterial e manejo da resistência à insulina. A intervenção precoce e o gerenciamento adequado dessas condições são essenciais para reduzir o risco de complicações metabólicas e

⁷ Biópsia hepática é realizada por agulha ou instrumento cirúrgico (como a laparoscopia); trata-se de um método valioso de diagnóstico, avaliação prognóstica e monitoramento terapêutico de muitas doenças do fígado. Busca-se o estudo detalhado da histologia do parênquima hepático.

melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados (González-Muniesa et al., 2017). Quando essas intervenções não apresentam efeitos desejáveis em pacientes obesos mórbidos, podem ser utilizadas as cirurgias bariátricas.

As propostas de dieta saudável são avaliadas e prescritas por nutricionista, as quais são comprovadamente habilitadas. Dietas balanceadas geralmente contêm de 20 a 30% de gorduras, 55 a 60% de carboidratos e 15 a 20% de proteínas. Além de tal intervenção contribuir para a perda de peso, favorece uma variedade de alimentos com boa adequação de macro e micronutrientes, assim, contribui para uma educação alimentar saudável. A publicação do Ministério da Saúde chamado Guia alimentar para a população brasileira destaca a importância de seguir um conjunto de padrões alimentares saudáveis, incluindo o consumo de frutas, hortaliças, grãos, carnes magras e produtos lácteos, enquanto reduzem a ingestão de carboidratos refinados (Mancini, 2021; Brasil, 2014, 1991).

A prescrição de exercícios físicos é considerada uma estratégia que busca a prevenção do ganho de peso, emagrecimento e a manutenção do peso ideal. Além do fortalecimento da massa muscular, que aumenta o gasto energético, fortalece as articulações, condiciona o sistema cardiovascular, aumenta massa magra, a força muscular, a sensibilidade insulínica no músculo esquelético, diminui a expressão de produtos inflamatórios, aumenta expressão de adiponectina e a oxidação lipídica, diminui pressão arterial, entre outros benefícios (Mancini, 2021; Donnelly et al., 2009).

A obesidade também pode ser tratada por abordagens farmacológicas. O American College of Physicians (ACP) recomenda a farmacoterapia para indivíduos obesos ou com sobrepeso e com comorbidades associadas, tais como DM2 e doenças cardiovasculares. As classificações medicamentosas são baseadas nas seguintes estratégias: redução da ingestão energética, desvio do metabolismo normal de substâncias ou macronutrientes e aumento do gasto energético (não há medicamento dessa proposta até o momento). Segundo as Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016, edição mais recente da ABESO, a escolha do tratamento deve ser baseada na gravidade e na presença de complicações associadas, porém, não existe tratamento farmacológico a longo prazo sem envolver melhora no estilo de vida. As indicações de medicamentos são direcionadas aos pacientes com IMC ≥ 30 kg/m² ou IMC ≥ 25 ou 27 kg/m² com comorbidades, além de falha em tentativa de dieta ou outras abordagens não farmacológicas. Alguns medicamentos aprovados no Brasil

são: a sibutramina, que é um bloqueador de recaptação de noradrenalina (NE) e de serotonina (SE), o qual reduz a ingestão alimentar. A Orlistate atua como análogo da lipstatina inibidor de lipases gastrintestinais, diminuindo a digestão de triglicérides e a absorção pelo intestino, eliminando parte nas fezes. A Liraglutida é classificada como agonista do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), de forma que tem uma ação hipotalâmica em neurônios responsáveis pelo controle do balanço energético. A liraglutida tem um efeito direto nos neurônios responsáveis pela produção de pró-opiomelanocortina. Ela age de forma indireta nos neurônios que expressam neuropeptídeo Y (NPY) e peptídeo relacionado ao agouti (AgRP), vias de sinalização dependentes de GABA. Esses resultados sugerem que o receptor GLP-1R está presente nos neurônios do núcleo arqueado (ARC) do hipotálamo, que desempenham um papel na regulação do peso corporal (Mancini, 2021; Abeso, 2016). A Semaglutina é um análogo de GLP-1 (glucagon-like peptide-1) de ação prolongada, como a liraglutina, que também atua no hipotálamo estimulando vias anorexigênicas e no sistema de recompensa no mesolímbico, o que reduz a fome, aumenta a saciedade e retarda o esvaziamento gástrico. Sua meia-vida é de aproximadamente uma semana. Diferentemente da liraglutida, que deve ser administrada diariamente, a semaglutina permite aplicação semanal, assim, oferecendo melhor eficácia na perda de peso e benefícios cardiovasculares com administração mais conveniente (Moreira et al., 2024).

A abordagem farmacológica para o tratamento da obesidade apresenta limitações, com poucos medicamentos disponíveis e uma série de efeitos adversos associados, por isso, a descoberta de novas substâncias é desejável. Nesse sentido, numerosos estudos indicam que algumas frutas, vegetais, especiarias, legumes, plantas medicinais e cogumelos comestíveis apresentam substâncias com potenciais efeitos para o tratamento da obesidade e de suas comorbidades (Shang et al., 2020). Em relação aos cogumelos, há muito tempo, são utilizados como alimento devido ao seu baixo valor calórico, porém, alto teor de lipídeos, proteínas, vitaminas, minerais e moléculas bioativas (Huang et al., 2022). Ademais, diversos cogumelos são usados com fins medicinais, contudo, muitas vezes, isso é baseado em crenças populares e não em comprovações científicas (Firenzuoli et al., 2008). Dentre os cogumelos, destaca-se o *Agaricus blazei* Murrill (ABM), também chamado de “cogumelo do sol”.

3.5 *Agaricus blazei* Murrill – características gerais e efeitos biológicos

Agaricus blazei Murrill (ABM) é um cogumelo basidiomiceto originário de Piedade – SP, região montanhosa da mata atlântica, Brasil. Descoberto por Takatoshi Furumoto, produtor e pesquisador, em 1960, foi enviado à Universidade da Província de Mie, no Japão, para investigações em 1965. O material também foi encaminhado para a Bélgica, Argentina e Estados Unidos para estudos. Em 1967, foi identificado como ABM pelo botânico belga Heinemann e, mais tarde, recebeu o nome de Himematsutake, Agarikusutake ou Kawarihiratake, no Japão, e Ji Song Rong, na China, enquanto, no Brasil, recebeu o nome de Cogumelo Piedade e, mais tarde, Cogumelo do sol (Firenzuoli et al., 2007).

Classificação científica (Urban, 2017):

Reino: Fungi Filo: Basidiomycota

Classe: Basidiomycetes/Hymenomycetes

Ordem: Agaricales/Hymenomycetales

Família: Agaricaceae

Gênero: *Agaricus*

Espécie: *Agaricus blazei* Murril

O ABM (Figura 4) é uma espécie de *Agaricus* com um chapéu marrom-dourado formado por hifas, convexo, carnoso, com o caule curto e rígido, e basidiosporos marrom chocolate (5x4 µm). É descrito como tendo um chapéu inicialmente hemisférico, com até 1-1,5 cm de espessura no centro e 7-9 cm de largura. A margem é lisa e plana no meio, com cores que variam de branco a cinza claro ou marrom avermelhado escuro. Com o tempo, ele se torna convexo, com um diâmetro de 6-11 cm, e a superfície é coberta por fibras filamentosas que formam pequenas escamas quando amadurecem. São descritos como tendo corpos de frutificação pequenos a grandes, com píleo branco, amarelo ou marrom; lâminas livres que são pálidas ou

rosadas, quando jovens, e, depois, tornam-se marrom chocolate; e basidiosporos de cor marrom escura e lisos (Huang et al., 2022; Firenzuoli et al, 2007).



Figura 4 – *Agaricus blazei* Murrill – Amostras frescas e secas

Fonte: Huang et al, 2022

As substâncias biologicamente ativas podem variar nas diferentes partes do ABM (micélio e corpo frutífero) e os métodos de tratamento (pó seco, extratos hidroalcoólicos e ABM fresco). Os compostos encontrados no ABM incluem proteínas, carboidratos, como oligossacarídeos, xilose, α -glucanos e β -glucanos; os monossacarídeos predominantes são glicose, galactose, manose e fucose - outros compostos, como agaritina, ácido urônico, ergosterol, vitamina D2, lipídios, fibras e vitamina C, também, podem ser encontrados. O ABM ainda é rico em vitaminas B1, B2, B9, B12, niacina e elementos traços essenciais, como zinco e selênio. Uma lectina chamada hemaglutinina (ABL) pode ser extraída do corpo frutífero do ABM (Quadro 4) (Huang et al., 2022).

Quadro 4 – Composição de Agaricus blazei desidratado

Componente	Quantidade
Umidade	8,3%
Proteína	25,1%
Gordura/lipídeos	1,0%
Fibras alimentares/totais	15,1%
Cinzas	7,3%
Açúcares	38,3%
Ferro	18,2 mg/100 g
Cálcio	41,6 mg/100 g
Fósforo	0,39 mg/100 g
Niacina	40,9 mg/100 g
Vitamina B ₁	0,48 mg/100 g
Vitamina B ₂	2,84 mg/100 g
Vitamina D	354 mg/100 g
Ergosterol	354 mg/100 g
β (1-3) D-glucana	30 mg–60 mg/100 g
β (1-6) D-glucana	30 mg–60 mg/100 g

Fonte: Urben, 2017 Apud Pinto, 1999, p. 13

O cogumelo ABM tem sido amplamente produzido e consumido como alimento e chá, de maneira que é aceito como possível método de prevenção e tratamento de câncer. Estudos com frações isoladas do corpo de frutificação mostraram atividades imunoestimulantes, antimutagênicas e anticarcinogênico. Outros estudos demonstraram também atividades antidiabéticas, eritropoiético, anti-hipertensivas, antiobesidade e hepatoprotetora (Muthulingam et al., 2016; Vitak et al., 2015; Tsubone et al., 2014; Bernardshaw et al., 2005; Delmanto et al., 2001; Osaki et al., 1994; Itoh et al., 1994). Abaixo seguem os efeitos:

- Efeitos imunoestimulantes: pesquisadores japoneses utilizaram um extrato purificado de ABM e realizaram o isolamento do polissacarídeo β-glucana. Foi induzida atividade tumoral mediante modelo de Sarcoma em camundongos machos da linhagem ICR-JCL de 4 semanas de idade. O tratamento com extrato purificado de ABM ocorreu por injeção intraperitoneal diariamente por 10 dias na dose de 10mg/kg, após 24h da implantação do tumor. A substância estimulou os macrófagos, as células naturais killer (NKC), as células T, as células B e as células complementares, contribuindo para a prevenção da regeneração e disseminação do câncer. Revelou-

se, assim, que o polissacarídeo β -glucana detinha a capacidade de fortalecer as funções imunológicas do organismo (Mizuno, 1990; Mizuno, 1997). Bernardshaw e colaboradores realizaram experimento com a administração de extrato aquoso de ABM, na dose de 200 μ l de extrato, em camundongos da linhagem NIH/OlaHsd, fêmeas com 6 semanas de idade, 7 a 9 animais por grupo de tratamento. A intervenção ocorreu por 1 ou 2 dias consecutivos por via oral antes da infecção com *Streptococcus pneumoniae* serotipo 6B provocada via intraperitoneal. Os animais foram monitorados por 10 dias após a infecção. Concluíram que a administração oral de um extrato de ABM protegeu camundongos contra a infecção sistêmica por *Streptococcus pneumoniae*. O uso de ABM sugeriu uma estimulação de efeitos imunológicos devido a aumentos séricos de citocinas MIP-2 e TNF- α (Bernardshaw et al., 2005).

- Atividades antimutagênicas e anticancerígenas: Xu e colaboradores (2024) demonstraram efeitos de ABM sobre a prevenção de crescimento de tumor colorretal em camundongos com enxerto intraperitoneal. O estudo envolveu camundongos C57BL/6, em 2 grupos de 6 animais. Extrato purificado de ABM (contendo 69,32% de carboidratos) foi administrado por gavagem na dose de 800mg/kg de peso ao dia durante 20 semanas antes da inoculação das células tumorais colorretal (MC38) via subcutâneo e intraperitoneal. Após 38 dias da inoculação, foi realizada a eutanásia dos animais e efetivadas as análises. Resultados sugeriram uma ação anticancerígena. O mecanismo elucidado foi relacionado com a inibição da expressão da proteína celular Ki67 do ciclo celular tumoral;

-Efeitos antidiabéticos e eritropoiéticos: Vitak et al. (2015) publicaram um trabalho sobre os efeitos do cogumelo ABM em relação aos sistemas eritropoiético e glicemia. O estudo utilizou ratos Wistar que foram divididos em 6 grupos de 6 a 8 animais. Foi induzida a diabetes mellitus, por injeção de STZ (Sigma), em dose de 50mg/kg de peso corporal; as medidas de glicose sérica foram realizadas após 72 horas e 14 dias depois da indução da DM. No dia 15 da indução de DM, os ratos começaram a receber dose diária de 1mL de pó de micélios dos cogumelos preparados em solução salina na proporção correspondente a uma dose de 1g/kg de peso corporal. A preparação foi administrada, via oral, com gavagem, por 14 dias. No dia 15 da administração do preparado, os animais foram eutanasiados e o sangue foi coletado para análise. Ficou demonstrado que a suplementação de ABM ajuda a normalizar os principais

parâmetros do estado glicêmico em ratos Wistar diabéticos, como as concentrações de glicemia e de HbA1c, ou seja, um efeito hiperglicêmico importante. Adicionalmente, verificou-se um aumento de número de eritrócitos induzidos por extrato de ABM em comparação ao controle.

- Melhoria das funções cardiovasculares, agindo como anti-hipertensivo e antiobesidade: Tsubone et al. (2014) realizaram um estudo com 22 ratos hipertensos (SHR/NCrl), durante 5 semanas; assim, após a suplementação de dieta padrão com ABM 10%, consumidas livremente, ficou evidenciado que os animais tiveram melhora em certas funções cardiovasculares, como nível de pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e débito cardíaco (DC), de maneira que o mecanismo que ocasionou a diminuição de FC não foi elucidado no estudo, porém, admite-se a possibilidade de influência de barorreceptores ou do SNA. Houve melhora na extensão do dano tecidual do corpo, incluindo sistema cardiovascular (SC), e uma redução da carga de trabalho no SC. Além disso, foi constatado redução do peso corporal e de triglicerídeos, gordura corporal e visceral, assim como glicose sérica em comparação com o grupo controle. Porém, não foram encontradas diferenças significativas nos marcadores de estresse oxidativo e nem marcadores antioxidantes, o que determina que as melhoras encontradas não são resultado de alteração da atividade oxidativa envolvendo a ação de radicais livres. Vicent et al. (2013) utilizaram ratos Wistar de 4 semanas de idade obesos por dieta hiperlipídica; foram utilizados grupos de 10 animais cada; o grupo intervenção recebeu DH com suplementação de ABM na dosagem de 25mg/kg por 20 semanas. Os pesquisadores demonstraram que houve um efeito protetor contra a obesidade, com diminuição do ganho de peso, devido ao aumento do gasto energético e da atividade locomotora, bem como diminuição da atividade da lipase pancreática no jejuno. Os valores de insulina e leptina retornaram aos valores normais, já que os animais obesos do grupo controle os apresentavam elevados. A homeostase da glicose também é melhorada com aumento da sensibilidade à insulina. Além disso, houve diminuição dos biomarcadores de inflamação MCP-1, IL-6 e iNOS (Vicent et al., 2013).

-Hepatoproteção: Muthulingam et al. (2016) apresentaram um artigo sobre o estudo da eficácia antihepatotóxica da suplementação de ABM em ratos Wistar contra danos hepáticos induzidos por tetracloreto de carbono. A administração oral do extrato aquoso de ABM 250mg/kg e 500mg/kg causou uma redução acentuada nas atividades

de enzimas indicadores de lesão hepática, a saber, AST e ALT – o que indicou uma estabilização da membrana celular dos hepatócitos e na reparação do tecido hepático; uma diminuição significativa nos níveis de colesterol; diminuição de bilirrubina e ALP (fosfatase alcalina) associados a uma estabilização da disfunção biliar do fígado do animal. Todos os resultados sugerem efeito hepatoprotetor.

4. MÉTODO

4.1 Animais

Trata-se de um estudo experimental com enfoque quantitativo. Foram utilizados 27 camundongos machos da linhagem C57Bl/6 (Fig. 5), com 60 dias de vida, oriundos do biotério central da Universidade Estadual do Oeste do Paraná – Unioeste e mantidos no biotério setorial do Laboratório de Fisiologia Endócrina e Metabolismo – LAFEM. Os animais foram acomodados em condições de temperatura ($28 \pm 2^\circ\text{C}$) e luminosidade (12 horas claro/escuro) controladas, os quais receberam ração padrão (Supralab, Brasil) e água *ad libitum* durante 7 dias para aclimação. Todos os experimentos seguiram as normas estabelecidas pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Unioeste (CEUA); o presente projeto encontra-se aprovado sob CEUA nº 23-24.

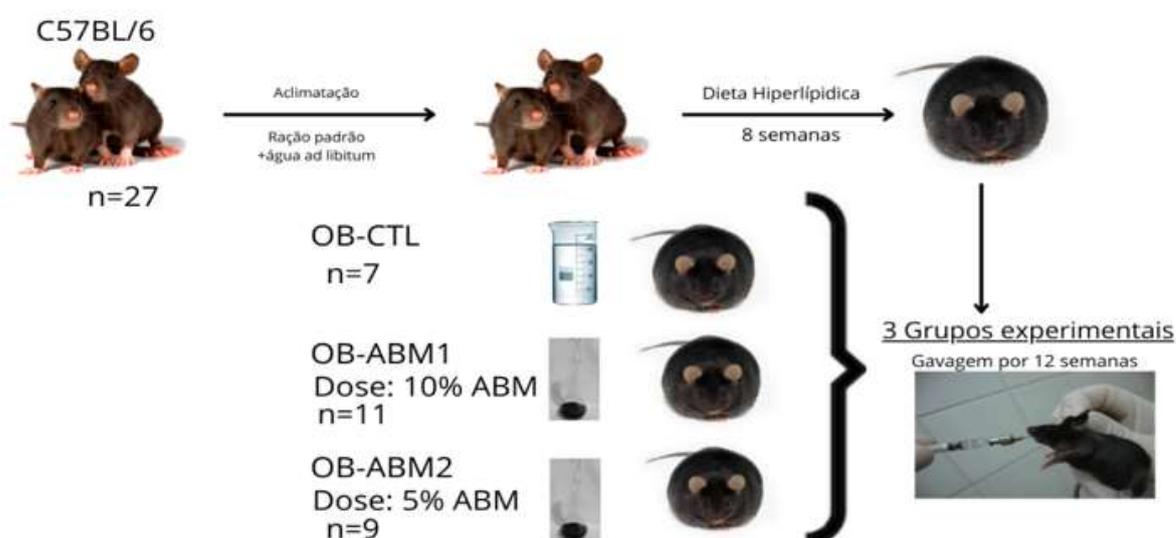


Figura 5 – Delineamento experimental. OB (Obeso); CTL (Controle); ABM (*Agaricus Blazei* Murril).

Fonte: Elaborado pelo autor (2025)

4.2 Suplementação com extrato de ABM e indução da obesidade

Após o período de aclimação, todos os animais receberam dieta hiperlipídica (DH) para indução da obesidade durante o período de 8 semanas. Após esse período, os animais foram separados em três grupos experimentais: 1) Grupo Obeso Controle (OB-CTL n=7); 2) Grupo Obeso ABM extrato líquido 10% (OB-ABM1 n=11) e 3) Grupo Obeso ABM extrato líquido 5% (OB-ABM2 n=9) (Fig. 5). O recebimento da DH continuou até o fim do experimento. A DH foi preparada pelos próprios pesquisadores no LAFEM e continha: 40% de gordura, 33% de carboidrato e 27% de proteína, contendo 6,2 Kcal/g (Anexo 1). A suplementação com ABM foi realizada por gavagem uma vez ao dia. A adaptação da dose foi realizada utilizando-se a fórmula Dose Humana Equivalente (mg/kg) = Dose animal (mg/kg) $\times \frac{Km \text{ Animal}}{Km \text{ Humano}}$ (Nair & Jacob, 2016). Considerando o uso comercial de 1200mg por dia, para um adulto médio de 70kg, a dose definida para ABM1 foi de 211,39mg/kg, e, para ABM2, de 105,70 mg/kg. O peso médio dos animais foi considerado como 40g, o que resultou em uma dose diária de 8,46mg para ABM1, e 4,23mg para ABM2, correspondendo a 10% e 5% de extrato ABM líquido preparado, respectivamente. O grupo controle recebeu água filtrada, sendo administrado a todos os animais um volume de gavagem de 0,1 mL.

4.3 Avaliação do consumo alimentar, Peso corporal e Eficiência alimentar

Os animais foram pesados semanalmente para acompanhamento da evolução do peso corporal e ganho de peso. O consumo alimentar foi obtido em intervalos semanais, sendo calculado pela subtração da sobra da ração da caixa (g) menos a ração ofertada (g) dividido pelo número de animais na caixa. A eficiência alimentar foi calculada pela porcentagem resultante da razão do ganho de peso médio multiplicado por 100 pelo consumo de energia (KJ/dia).

$$\text{Eficiência Alimentar} = \frac{\text{Ganho de peso médio (g)}}{\text{Consumo de Energia } \left(\frac{\text{KJ}}{\text{dia}}\right)} \times 100$$

4.4 Teste de Tolerância Oral À Glicose (oGTT) e Teste de Tolerância à Insulina (ITT)

Uma semana antes da eutanásia dos camundongos, foi realizado o teste oral de tolerância à glicose (oGTT). Os animais ficaram em jejum por um período de 12 horas. O sangue foi coletado através da cauda para obtenção da glicemia (tempo 0), utilizando glicosímetro (G-Tech Free, G-Tech, Brasil). A seguir, os animais receberam solução de glicose (1,5 g/Kg de PC) via oral por gavagem. A glicemia foi verificada nos tempos 15, 30, 60, 90 e 120 minutos. Passados dois dias do oGTT, os camundongos foram submetidos ao teste de tolerância à insulina (ITT). Para isso, os animais permaneceram em jejum por 2 horas. A glicemia basal (tempo 0) foi verificada com o glicosímetro e, em seguida, foi administrado insulina regular (0,75 UI/Kg de PC), via intraperitoneal. A glicemia foi novamente avaliada nos tempos 3, 6, 9, 12, 15, 18 e 21 minutos. A constante de decaimento da glicose (K_{ITT}) foi calculada com a fórmula: $K_{ITT} = 0.693/t_{1/2}$, sendo que $t_{1/2}$ representa o valor da glicemia no tempo 6 minutos após a administração de insulina no ITT.

4.5 Avaliação da obesidade e coleta de sangue

Após 12 semanas de suplementação e após 8 horas de jejum, os animais foram pesados. Em seguida, os animais foram anestesiados com cloridrato de xilazina (AnasedanR, Vetbrands, Brasil) e cloridrato de ketamina (DopalenR, Vetbrands, Brasil), na concentração 9 mg/kg e 90 mg/kg, respectivamente. Constatada a sedação, o comprimento nasoanal foi obtido para cálculo do Índice de Lee (Bernardis, 1970), um parâmetro para avaliação da obesidade, calculado como:

$$\text{Índice de Lee} = \frac{(\text{peso corporal})^{(\frac{1}{3})}}{\text{comprimento naso-anal (cm)}} * 1000$$

Foi realizada a decapitação e subsequente coleta de sangue em tubos com EDKA.K2. O sangue foi centrifugado a 12000 rpm, temperatura de 4°C por 10 minutos para obtenção do plasma e armazenado em freezer -20°C para posterior dosagem dos parâmetros plasmáticos. Após coleta de sangue, o tecido adiposo branco

perigonadal e retroperitoneal foi retirado e pesado. A carcaça dos animais foi pesada e armazenada em freezer -20°C para posterior extração de gordura.

4.6 Dosagens plasmáticas

O plasma foi utilizado para dosagem da concentração de triglicerídeos e colesterol total, por meio de kits colorimétricos comerciais doados pela empresa Quibasa-Biocrin, conforme instruções do fabricante.

4.7 Extração da gordura da carcaça

A extração de gordura da carcaça foi realizada conforme descrito por Salerno et al. (2007). As carcaças dos camundongos foram pesadas (peso úmido) e armazenadas em freezer -20°C. Posteriormente, as carcaças foram desidratadas em estufa a 65°C, durante 72 h, e pesadas (peso seco). O conteúdo total de água foi calculado com base no peso úmido menos o peso seco. Após a desidratação, a gordura total da carcaça (tecido adiposo subcutâneo) foi extraída com éter de petróleo (LabSynth, SP, Brasil), usando um extrator de Soxhlet. A porcentagem da gordura total da carcaça foi obtida por meio do cálculo:

$$\% \text{ de gordura total da carcaça} = \frac{(\text{Peso Recipiente} + \text{Gordura}) - \text{Peso do Recipiente}}{\text{Peso Seco}} \times 100$$

4.8 Extração lipídica do fígado

Uma parte do fígado de cada animal foi removida e estocada a -20 °C, para posterior extração lipídica, seguindo o método descrito por Folch et al. (1957). O tecido foi descongelado e macerado com um homogeneizador mecânico Marconi modelo MA 102/Mini. Em seguida, foram adicionados 20x por peso do tecido de solução clorofórmio/metanol (solução de Folch) na proporção de 2:1. Os tubos foram deixados em repouso *overnight* à temperatura ambiente para extração dos lipídeos. No dia

seguinte, o extrato foi filtrado em papel filtro para frascos previamente pesados. Os frascos permaneceram abertos em capela para evaporação da solução de Folch e precipitação dos lipídeos totais. Após essa etapa, foram adicionados 250 µL de álcool isopropílico; uma alíquota foi utilizada para determinação de TG pelo kit comercial Bioclin Triglicérides Monoreagente K117 e COL hepáticos pelo kit comercial Bioclin Colesterol Monoreagente K083, de acordo com as instruções do fabricante.

4.9 Processamento histológico do fígado

Um fragmento do fígado foi retirado de cada animal; o material foi, então, fixado em formol de Carson por 24 horas, desidratado em concentrações ascendentes de álcool e, após diafanização em xilol, foi embebido em paraplast histológico (Sigma-Aldrich Chemicals, St Louis, MO, EUA). Cortes semisseriados de 5µm foram confeccionados para coloração em hematoxilina e eosina (HE). Imagens para análise foram obtidas com a auxílio de um fotomicroscópio. A progressão da esteatose hepática foi analisada seguindo as diretrizes de Liang e colaboradores (2014), usando lâminas coradas com HE. Essa técnica permite uma análise semiquantitativa das mudanças histológicas típicas da doença hepática esteatótica. Inicialmente, estabeleceu-se o nível de esteatose macrovesicular, notada pela presença de grandes depósitos de gordura que empurram o núcleo do hepatócito para a periferia e, depois, o nível de esteatose microvesicular, identificada por pequenos depósitos que não mudam a posição do núcleo. A gravidade foi dividida em níveis de 0 a 3, equivalendo a <5%, 5-33%, 34-66% e >66% da área comprometida, nessa ordem. Todas as análises foram feitas com ampliações de 400-1000x para esteatose e, propositalmente, foram ignoradas áreas de vasos sanguíneos para a uniformização (Liang et al., 2014).

4.10 Análise estatística

Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média. Para avaliação estatística, foi aplicado o teste de análise de variância ANOVA, seguida do pós-teste de Tukey. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$. As análises foram

realizadas no programa estatístico GraphPad Prism versão 10.2.2 para Windows (GraphPad Software©).

5. ARTIGO

***Agaricus blazei* Murrill não reduz a obesidade e a esteatose hepática, mas melhora a tolerância à glicose e reduz o colesterol hepático em camundongos obesos**

***Agaricus blazei* Murrill Does Not Reduces Obesity or Hepatic Steatosis but Improves Glucose Tolerance and Hepatic Cholesterol in Obese Mice**

Edson Júnior Rossi da Silva^a, Joao Pedro Giannoti Alves^a, Heloisa de Matos Maillard^a,
Marina Kimiko Kadowaki^b, Maria Lucia Bonfleur^{a*}

^aLaboratório de Fisiologia Endócrina e Metabolismo (LAFEM), Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel, Brasil;

^bLaboratório de Bioquímica, Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas, Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel, Brasil.

***Autor correspondente:** Maria Lúcia Bonfleur
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)
Laboratório de Fisiologia Endócrina e Metabolismo,
Cascavel, PR, Brazil CEP: 85819-110
E-mail: mlbonfleur@hotmail.com; maria.bonfleur@unioeste.br
Fone: +55 45 3220 3257

Resumo

A obesidade está fortemente associada à Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica, assim, a busca por novas abordagens terapêuticas é necessária. O cogumelo *Agaricus blazei* Murrill (ABM) possui compostos bioativos com potencial efeito metabólico, embora as evidências experimentais ainda sejam limitadas. Este estudo investigou os efeitos da suplementação com ABM sobre parâmetros metabólicos e hepáticos em camundongos obesos. Camundongos machos da linhagem C57BL/6 foram alimentados com dieta hiperlipídica (DH) durante oito semanas para indução da obesidade e, em seguida, alocados em três grupos: OB-CTL (controle, água), OB-ABM1 (ABM 10%) e OB-ABM2 (ABM 5%), tratados por gavagem diária, durante 12 semanas, com manutenção da DH. Foram avaliados peso corporal, ingestão alimentar, adiposidade, glicemia, perfil lipídico plasmático e hepático, além da esteatose hepática. A suplementação com ABM não alterou o peso corporal, o consumo alimentar nem a deposição de gordura. Contudo, o grupo OB-ABM1 apresentou melhora na tolerância à glicose, evidenciada pela redução da área sob a curva no teste de tolerância à glicose. Não foram observadas alterações nos níveis plasmáticos de triglicerídeos e colesterol. No entanto, ambas as concentrações de ABM promoveram redução significativa do conteúdo de colesterol hepático, sem impacto sobre a esteatose macro ou microvesicular. Em conclusão, o ABM não preveniu a obesidade nem a esteatose hepática, mas exerceu efeitos benéficos modestos sobre a homeostase glicêmica e o metabolismo hepático de colesterol.

Estudos adicionais são necessários para elucidar os mecanismos de ação e o potencial terapêutico do ABM em modelos de obesidade estabelecida.

Palavras-Chave: Cogumelos; Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica; Obesidade; Fígado Gorduroso.

Abstract

Obesity is strongly associated with Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD), and there is a pressing need for new therapeutic strategies. The mushroom *Agaricus blazei* Murrill (ABM) contains bioactive compounds with potential metabolic effects, although experimental evidence remains limited. This study evaluated the effects of ABM supplementation on metabolic and hepatic parameters in obese mice. Male C57BL/6 mice were fed a high-fat diet (HFD) for eight weeks to induce obesity, and subsequently assigned to three groups: OB-CTL (control, water), OB-ABM1 (10% ABM), and OB-ABM2 (5% ABM), treated by daily gavage for 12 weeks while maintaining the HFD. Body weight, food intake, adiposity, blood glucose, plasma and hepatic lipid profiles, and liver steatosis were assessed. ABM supplementation did not affect body weight, food consumption, or fat accumulation. However, OB-ABM1 mice exhibited improved glucose tolerance, as evidenced by a reduced area under the curve in the glucose tolerance test. No changes were observed in plasma triglyceride and cholesterol levels. Interestingly, both ABM-treated groups showed a significant reduction in hepatic cholesterol content, without alterations in macro- or microvesicular steatosis. In conclusion, ABM did not prevent obesity or hepatic steatosis but exerted modest beneficial effects on glucose homeostasis and hepatic cholesterol metabolism. Further studies are warranted to clarify the mechanisms and therapeutic potential of ABM supplementation, particularly in models of established obesity.

Keywords: Mushrooms; Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD); Obesity; Fatty Liver.

Introdução

A obesidade é uma condição multifatorial crônica com alta prevalência global e crescente incidência em países em desenvolvimento, como o Brasil. Trata-se de um fator de risco relevante para diversas comorbidades, incluindo diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares, dislipidemias, certos tipos de câncer e, notavelmente, a Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica (MASLD, do inglês *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*) (Hoffman et al., 2018; Rhee, 2019).

A MASLD afeta aproximadamente 25% da população adulta mundial e representa a manifestação hepática da síndrome metabólica (Eslam et al., 2020). Essa condição está fortemente associada à resistência à insulina, obesidade central, hipertrigliceridemia, redução do HDL-colesterol, hipertensão arterial e hiperglicemia (Sangro et al., 2023). Sua progressão envolve uma sequência patológica que vai da esteatose simples à esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH, do inglês *Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis*), podendo evoluir para fibrose, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (Cohen; Horton; Hobbs, 2011).

Os mecanismos fisiopatológicos centrais da MASLD incluem aumento do fluxo de ácidos graxos livres ao fígado, lipogênese exacerbada, dieta hiperlipídica e inflamação crônica de baixo grau (Milić; Lulić; Štimac, 2014). Atualmente, a redução do peso corporal, alcançada por meio de mudanças no estilo de vida, cirurgia bariátrica ou intervenções farmacológicas, representa o principal tratamento para a MASLD (Eslam et al., 2020; Milić; Lulić; Štimac, 2014). No entanto, as opções medicamentosas disponíveis são limitadas e frequentemente

associadas a efeitos adversos, destacando a necessidade de novas abordagens terapêuticas (George; Rajaram; Shanmugam, 2014; Kumar, 2019).

Compostos bioativos de origem natural, presentes em frutas, vegetais, especiarias, leguminosas e cogumelos, têm sido apontados como promissores no manejo da obesidade e suas comorbidades (Shang et al., 2020). Dentre esses, o *Agaricus blazei* Murrill (ABM), também conhecido como “cogumelo do sol”, tem sido utilizado tradicionalmente como alimento funcional e medicinal. Rico em proteínas, vitaminas e β -glucanas – polissacarídeos com reconhecida atividade biológica – o ABM tem demonstrado efeitos antidiabéticos, antioxidantes, imunomodulatórios e hepatoprotetores em modelos experimentais (Ohno et al., 2001; Wang et al., 2013; Da Silva et al., 2013).

Apesar do amplo uso popular e de algumas evidências experimentais, os efeitos do ABM, especialmente de sua forma comercial, sobre a obesidade e a MASLD ainda são pouco explorados. Estudos prévios demonstraram que a suplementação com ABM pode atenuar o acúmulo de gordura corporal, melhorar o perfil lipídico e modular a secreção de hormônios, como insulina, leptina e adiponectina, em modelos animais submetidos à dieta hiperlipídica (Vincent et al., 2013; Li et al., 2020). No entanto, a literatura carece de investigações mais robustas que avaliem a eficácia do extrato comercial do ABM nesses contextos.

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da suplementação com extrato comercial de *Agaricus blazei* Murrill sobre a obesidade e MASLD em camundongos machos obesos induzidos por dieta hiperlipídica.

Materiais e Métodos

Animais e aspectos éticos

Foram utilizados 27 camundongos machos da linhagem C57Bl/6 com 60 dias de vida oriundos do biotério central da Universidade Estadual do Oeste do Paraná e mantidos no biotério setorial do Laboratório de Fisiologia Endócrina e Metabolismo. Os animais foram acomodados em condições de temperatura ($28 \pm 2^\circ\text{C}$) e luminosidade (12 horas claro/escuro) controladas, de maneira que receberam ração padrão (Supralab, Brasil) e água *ad libitum*, durante 7 dias, para aclimação. Todos os experimentos seguiram as normas estabelecidas pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (CEUA) e o estudo foi aprovado sob número CEUA nº 23-24.

Indução da obesidade e tratamento com ABM

Após o período de aclimação, todos os animais receberam dieta hiperlipídica (DH) para indução da obesidade, a qual foi preparada de acordo com Rosolen et al., 2024.

Ao completarem 8 semanas de consumo de DH, iniciou-se o período de suplementação com o ABM; assim, os animais foram separados em três grupos experimentais: 1) Grupo Obeso Controle (OB-CTL, n=7); 2) Grupo Obeso ABM extrato 10% (OB-ABM, n=11) e 3) Grupo Obeso ABM extrato 5% (OB-ABM2, n=9, Fig. 1). A suplementação com ABM foi realizada por gavagem uma vez ao dia durante 12 semanas. O micélio foi a parte utilizada para a fabricação do extrato comercial e sua composição pode ser acessada por meio do link, <https://florien.com.br/wp-content/uploads/2016/07/COGUMELO.pdf>. A adaptação da dose foi realizada utilizando-se a fórmula Dose Humana Equivalente (mg/kg) = Dose animal (mg/kg) \times (Km Animal)/(Km Humano), em que Km é um índice estabelecido para pesquisas conforme o modelo animal (Nair & Jacob, 2016). Considerando uso comercial de 1200 mg por dia, para um adulto médio de 70kg, a dose definida para ABM1 foi de 211,39mg/kg, e, para ABM2, de 105,70 mg/kg. O peso médio dos animais foi considerado como 40g, o que resultou em uma dose diária de 8,46mg para ABM1, e 4,23mg para ABM2, correspondendo a 10% e 5% de extrato ABM líquido preparado, respectivamente. O grupo controle recebeu água

filtrada, sendo administrado a todos os animais um volume de gavagem de 0,1 mL. Durante a suplementação com ABM, a DH foi mantida para todos os grupos experimentais.

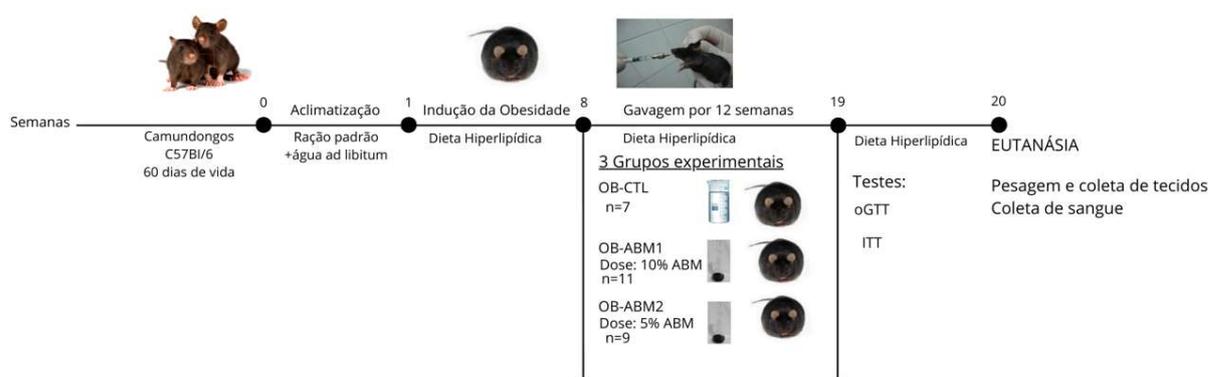


Figura 1 – Delineamento Experimental. Legenda: ABM: *Agaricus blazei Murrill*; OB-CTL: Grupo obesidade Controle; OB-ABM1: Grupo Obesidade ABM 10%; OB-ABM2: Grupo Obesidade ABM 5%; oGTT: Teste Oral de Tolerância à Glicose; ITT: Teste de Tolerância à Insulina

Avaliação do consumo alimentar, peso corporal e eficiência alimentar

Os animais foram pesados semanalmente para acompanhamento da evolução do ganho de peso (g). O consumo alimentar foi obtido em intervalos semanais, sendo calculado pela subtração da ração ofertada (g) menos a sobra (g) dividido pelo número de animais por caixa. A eficiência alimentar foi calculada como razão do ganho de peso final (g) pelo consumo total (g).

Teste de Tolerância Oral À Glicose (oGTT) e Teste de Tolerância à Insulina (ITT)

Uma semana antes da eutanásia dos camundongos, foi realizado oGTT. Os animais ficaram em jejum por um período de 12 horas. O sangue foi coletado através da cauda para obtenção da glicemia (tempo 0), utilizando glicosímetro (G-Tech Free, G-Tech, Brasil). A seguir, os animais receberam solução de glicose (1,5 g/Kg) via oral por gavagem. A glicemia foi verificada nos tempos 15, 30, 60, 90 e 120 minutos. Passados dois dias do oGTT, os camundongos foram submetidos ao (ITT). Para isso, os animais permaneceram em jejum por 2 horas. A glicemia basal (tempo 0) foi verificada com o glicosímetro e, em seguida, foi administrado insulina regular (0,75 UI/Kg), via intraperitoneal. A glicemia foi novamente avaliada nos tempos 3, 6, 9, 12, 15, 18 e 21 minutos. A constante de decaimento da glicose (K_{ITT}) foi calculada com a fórmula: $K_{ITT} = 0.693/t_{1/2}$, sendo que $t_{1/2}$ representa o valor da glicemia no tempo 6 minutos após a administração de insulina no ITT.

Eutanásia, dosagens plasmáticas e estoques de gordura

Ao fim do período de suplementação e após 8 horas de jejum, os animais foram pesados. Em seguida, os camundongos foram anestesiados com cloridrato de xilazina (AnasedanR, Vetbrands, Brasil) e cloridrato de ketamina (DopalenR, Vetbrands, Brasil) na concentração 9 mg/kg e 90 mg/kg, respectivamente. Constatada a sedação, o comprimento nasoanal foi obtido para cálculo do Índice de Lee (Bernardis, 1970); foi realizada a decapitação e subsequente coleta de sangue em tubos com EDKA.K2. O sangue foi centrifugado a 13800g, a 4°C por 10

minutos para obtenção do plasma e armazenado em freezer -20°C para posterior dosagem dos parâmetros plasmáticos. O plasma foi utilizado para dosagem da concentração de triglicerídeos (TG) e colesterol total (COL) por meio de kits colorimétricos comerciais doados pela empresa Quibasa-Bioclin, conforme instruções do fabricante. A glicemia foi avaliada com auxílio de glicosímetro e a insulinemia por Kit Elisa (Millipore Mouse Insulin ELISA EZHI-13K). Após coleta de sangue, o tecido adiposo branco perigonadal e retroperitoneal foi retirado e pesado. A carcaça dos animais foi pesada e armazenada em freezer -20°C para posterior extração de gordura.

Extração da gordura da carcaça

A extração de gordura da carcaça foi realizada conforme descrito por Salerno e colaboradores (2007). As carcaças dos camundongos foram pesadas (peso úmido) e armazenadas em freezer -20°C. Posteriormente, as carcaças foram desidratadas em estufa a 65°C durante 72 h e pesadas (peso seco). O conteúdo total de água foi calculado com base no peso úmido menos o peso seco. Após a desidratação, a gordura total da carcaça (tecido adiposo subcutâneo) foi extraída com éter de petróleo (LabSynth, SP, Brasil) usando um extrator de Soxhlet. A porcentagem da gordura total da carcaça foi obtida por meio do cálculo % de gordura total da carcaça = $((\text{Peso Recipiente} + \text{Gordura}) - \text{Peso do Recipiente}) / (\text{Peso Seco}) \times 100$.

Extração lipídica do fígado

Uma parte do fígado de cada animal foi removida e estocada a -20 °C, para posterior extração lipídica, seguindo o método descrito por Folch e colaboradores (1957). O tecido foi descongelado e macerado com um homogeneizador mecânico Marconi modelo MA 102/Mini. Em seguida, foram adicionados 20x por peso do tecido de solução clorofórmio/metanol (solução de Folch) na proporção de 2:1. Os tubos foram deixados em repouso *overnight* à temperatura ambiente para extração dos lipídeos. No dia seguinte, o extrato foi filtrado em papel filtro para frascos previamente pesados. Os frascos permaneceram abertos em capela para evaporação da solução de Folch e precipitação dos lipídeos totais. Após essa etapa, foram adicionados 250 µL de álcool isopropílico e uma alíquota foi utilizada para determinação do conteúdo de TG e COL hepático, considerando kits comerciais, como descrito acima.

Processamento histológico do fígado

Um fragmento do fígado foi retirado de cada animal e fixado em formol de Carson 10%, por 48 horas, em temperatura ambiente, desidratado em concentrações ascendentes de álcool, Xilol e aplicação de parafina. Foram utilizadas amostras de 6 animais por grupo. De cada animal, 9 Cortes semisseriados de 5µm foram confeccionados para coloração em hematoxilina e eosina (HE). No total, 32 imagens por animal foram obtidas com fotomicroscópio Olympus BX 60 e o programa Olympus DP Controller para análise, contemplando campos aleatórios dentro das 9 seções de tecidos disponíveis. A progressão da esteatose hepática foi analisada, considerando o programa ImageJ 1.54g, seguindo o protocolo de Liang e colaboradores (2014); assim, foram usadas lâminas coradas com HE. A esteatose hepática foi mensurada em níveis de 0 a 3, equivalendo, respectivamente, a <5%, 5-33%, 34-66% e >66% do número de hepatócitos e, propositalmente, foram ignoradas áreas de vasos sanguíneos para a uniformização (Liang et al., 2014).

Análise estatística

Os resultados foram expressos como média ± erro padrão da média. Para avaliação estatística, foi aplicado o teste de análise de variância ANOVA, seguida do pós-teste de Tukey.

O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$. As análises foram realizadas no programa estatístico GraphPad Prism versão 10.2.2 para Windows (GraphPad Software©).

Resultados e Discussão

Efeitos da suplementação com ABM sobre ganho de peso e consumo alimentar

Na Figura 2A, observa-se que, nas primeiras semanas após o início do tratamento (semanas 1 e 2), os animais de todos os grupos apresentaram redução no ganho de peso. Todavia, após a terceira semana, notou-se aumento do ganho de peso em todos os animais até o final do período experimental. Esse fato pode estar associado a um período de adaptação e estresse ao procedimento de gavagem. A suplementação com ABM nas duas concentrações utilizadas não foi eficaz em reduzir o ganho de peso quando comparado aos animais OB-CTL (Fig.: 2B). Além disso, o consumo alimentar total (Fig.: 2C) e a eficiência alimentar (Fig.: 2D) não foram diferentes entre os grupos estudados. Tais resultados foram similares ao estudo de Gonçalves e colaboradores (2012), que não observaram diferenças no consumo e ganho de peso de camundongos *knockout* para ApoE, suplementados com 5% do corpo de frutificação seco e em pó do cogumelo ABM, durante 6 semanas.

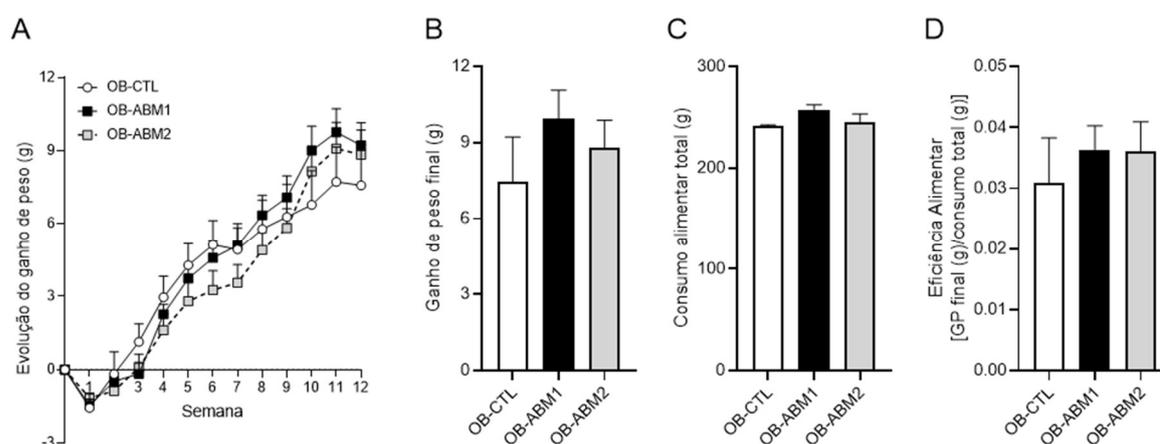


Figura 2 – Média \pm EPM da (A) Evolução do ganho de peso; (B) Ganho de peso final; (C) Consumo alimentar total e (D) Eficiência Alimentar em camundongos machos OB-CTL (n=7), OB-ABM1 (n=11) e OB-ABM2 (n=9). $P < 0,05$. One-way ANOVA seguido do pós-teste de Tukey.

Efeitos da suplementação com ABM sobre o teste de tolerância à glicose e à insulina

Na sequência, foram avaliados os efeitos da suplementação com ABM na tolerância à glicose e à insulina. Na Figura 3A, observa-se que a glicemia de jejum no teste de tolerância foi similar entre os grupos. Após a administração de glicose, o pico de glicemia foi observado no tempo de 30 min em todos os animais, seguido de uma redução nos tempos 60, 120 e 180 min. Apesar de não ter diferenças estatísticas entre os grupos na curva glicêmica, ao avaliar-se a Área Sob a Curva (AUC) (Fig.: 3B) do oGTT, observou-se que o grupo OB-ABM1 apresentou diferença estatística quando comparado ao grupo OB-CTL ($P = 0,0318$), sendo similar ao grupo OB-ABM2 ($P = 0,9199$). Na avaliação da tolerância à insulina, não se observaram efeitos da suplementação com ABM no teste de tolerância à glicose (Fig.: 3C), bem como na constante de desaparecimento da glicose (Fig.: 3D). A glicemia e insulinemia de jejum (Fig.: 3E e 3F)

também não foram diferentes entre os grupos estudados. Um estudo demonstrou que a suplementação com 25 mg/Kg de PC de *Agaricus Bio Super Liquid* (AGSL), concomitantemente com o consumo de dieta hiperlipídica (DH) de ratos, pelo período de 20 semanas, teve efeito protetivo contra os efeitos deletérios da dieta sobre a homeostase glicêmica. O extrato de ABM preveniu a tolerância à glicose e melhorou a sensibilidade à insulina, bem como reduziu a concentração plasmática de insulina e leptina, além de ter aumentado a concentração de adiponectina (Vincent *et al.*, 2013). Em um estudo utilizando o modelo animal de DM2, induzido por estreptozotocina, observou-se que a suplementação com o extrato de ABM, na dose de 1g/Kg/dia, pelo período de 8 semanas, promoveu redução do estresse oxidativo, na produção de TNF-alfa nas ilhotas, diminuição da glicemia e aumento da massa de células Beta (Niwa *et al.*, 2011). Outro estudo, utilizando ratos SD com DM1 induzida por estreptozotocina, revelou que frações semipurificadas da cultura de ABM submersas foram capazes de reduzir tanto a glicemia quanto a insulinemia. Nesse sentido, destacou-se a fração obtida por acetato de etila, que, na dose de 400mg/kg de peso corporal (PC) e administrada por 14 dias, causou aumentos levemente inferiores aos da metformina na insulinemia e glicemia após jejum de 16h (Oh *et al.*, 2010). Em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, a suplementação com o extrato de ABM, na dose de 1500 mg por dia, durante 12 semanas, em pacientes diabéticos tipo 2, melhorou a resistência à insulina e aumentou a concentração plasmática de adiponectina (Hsu *et al.* 2007). É importante destacar que o presente estudo apresenta diferenças metodológicas em relação aos estudos citados. Esta pesquisa é a primeira que mostra os efeitos da suplementação com ABM comercial após a instalação da obesidade induzida por DH, assim, de acordo com os resultados aqui obtidos, no modelo estudado, com este período de suplementação e concentrações utilizadas, o ABM não apresentou influência sobre os efeitos deletérios da DH na homeostase glicêmica.

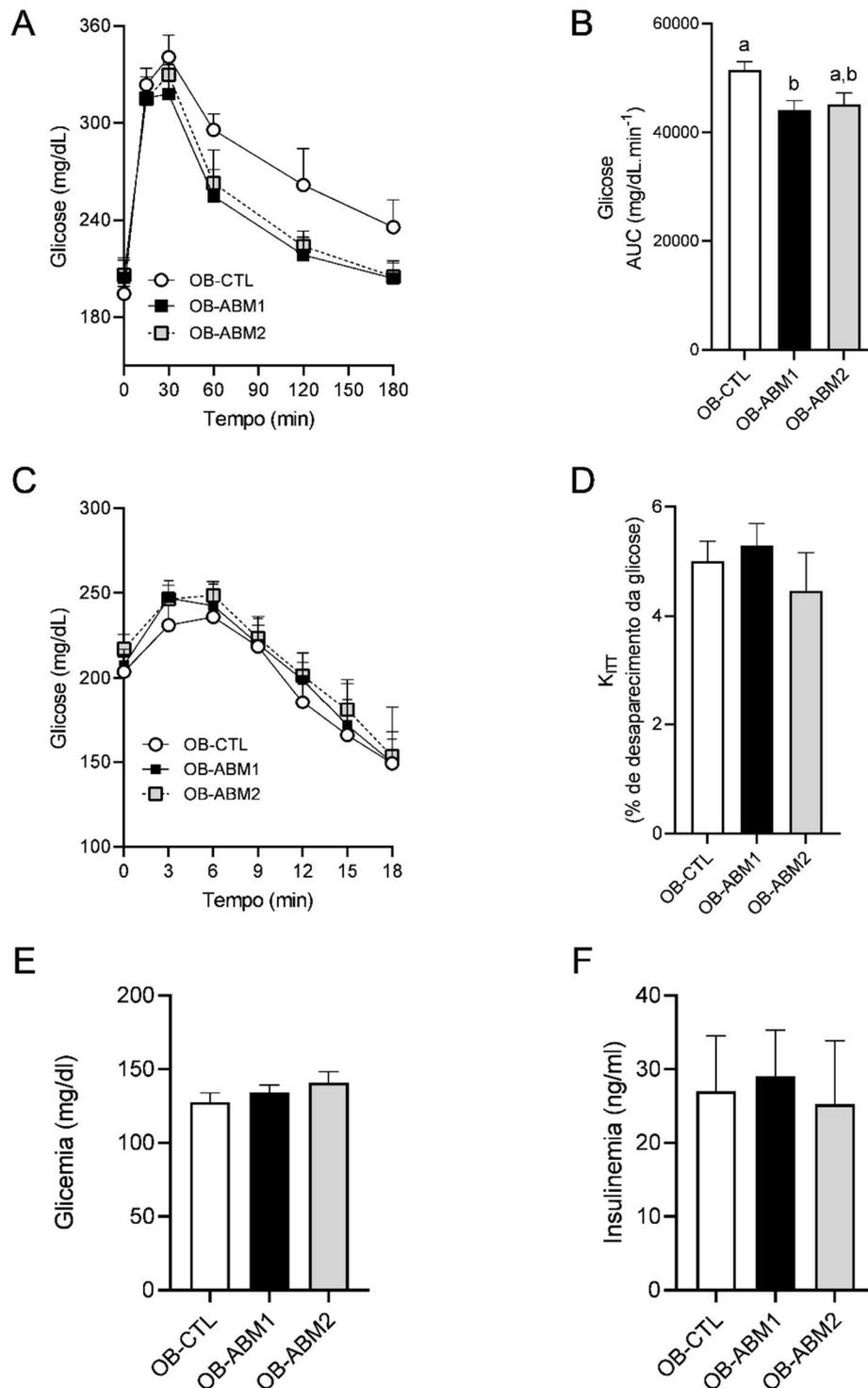


Figura 3 – Média \pm EPM do (A) Teste de tolerância oral à glicose (oGTT); (B) Área abaixo da curva (AUC) do oGTT; (C) Teste de tolerância à insulina (ITT); (D) Constante de desaparecimento da Glicose (K_{ITT}); (E) Glicemia em jejum e (F) Insulinemia em jejum em camundongos machos OB-CTL (n=7), OB-ABM1 (n=11) e OB-ABM2 (n=9). Ausência de diferença estatística entre grupos, $P < 0,05$. As letras diferentes sobre as barras referem-se às diferenças estatísticas entre os grupos, $P < 0,05$. One-way ANOVA seguido do pós-teste de Tukey.

Efeitos da suplementação com ABM sobre peso final e acúmulo de gordura corporal

Para efetivar seguimento, avaliaram-se os efeitos do ABM sobre a obesidade. O peso corporal final e o peso dos estoques de gordura retroperitoneal e perigonadal foram similares entre os grupos estudados (Fig.: 4A e 4B, respectivamente). O índice de Lee também foi similar entre os grupos (OB- CTL $358,50 \pm 6,07$; OB-ABM1 $363,3 \pm 7,26$ e OB-ABM2 $370,0 \pm 7,50$). A suplementação com ABM não teve efeito no peso da carcaça seca e na composição corporal (Fig.: 4C e 4D). Nossos resultados diferem de estudos da literatura. Ratos espontaneamente hipertensos, que receberam ração padrão contendo 10% de pó de *Agaricus brasilensis* KA21 (cepa comercial de *Agaricus blazei*), por cinco semanas, e ratos diabéticos, induzidos por estreptozotocina e suplementados, durante 8 semanas, com 1g/kg/dia, com ABM preparado de corpos frutíferos secos e em pó, apresentaram redução do peso corporal final (Tsubone et al., 2013; Niwa; Tajiri; Higashino, 2011). Além disso, a suplementação com 25 mg/Kg de PC de AGSL, concomitantemente com o consumo de DH de ratos, pelo período de 20 semanas, teve efeito protetivo contra o desenvolvimento da obesidade. O extrato de AGSL preveniu o aumento da massa de gordura e os autores atribuíram esse efeito protetivo contra obesidade ao aumento do gasto calórico desses animais, tendo em vista que a atividade locomotora dos ratos, que receberam a DH e a suplementação com AGSL, foi maior no período noturno em relação aos outros grupos (Vincent *et al.*, 2013). Novamente, destacamos que estes resultados diferentes dos nossos podem ser decorrentes do modelo, duração da suplementação e do tipo de extrato utilizado.

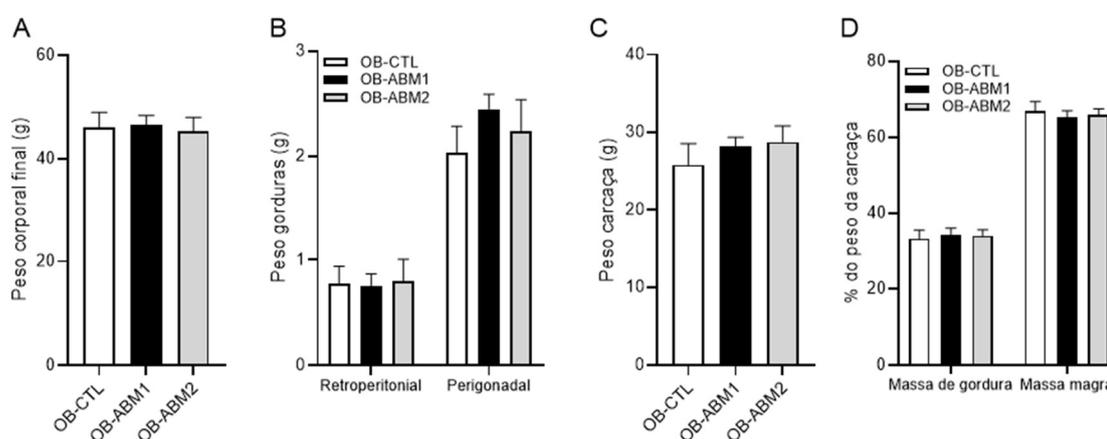


Figura 4 – Média \pm EPM do (A) Peso corporal final; (B) Peso da carcaça; (C) Peso das gorduras – Retroperitoneal e Perigonadal e (D) Porcentagem do peso da carcaça – Massa de gordura e Massa magra em camundongos machos OB-CTL (n=5), OB-ABM1 (n=11) e OB-ABM2 (n=7). $P < 0,05$. One-way ANOVA seguido do pós-teste de Tukey.

Efeitos da suplementação do ABM sobre perfil lipídico e esteatose hepática

Sabe-se que uma dieta rica em gordura contribui para um quadro de dislipidemia em camundongos e que apresentarão COL total e TG plasmáticos aumentados (Li et al., 2020). Sendo assim, uma intervenção benéfica deverá promover queda nesses parâmetros frente a um grupo sem a intervenção. Assim, o próximo passo foi avaliar os efeitos da suplementação com ABM sobre os lipídios plasmáticos e esteatose hepática. A concentração plasmática de TG e COL total foram similares entre os grupos OB-CTL, OB-ABM1 e OB-ABM2 (Fig.: 5A e 5B,

respectivamente). O peso do fígado e o conteúdo de TG hepático não foi diferente entre os grupos estudados (Fig.: 5C e 5D, respectivamente). Porém, observou-se que os grupos OB-ABM1 e OB-ABM2 apresentaram redução do conteúdo de COL hepático em relação ao grupo OB-CTL (Fig.: 5E, $P = 0,0291$ e $P = 0,0180$, respectivamente).

Nosso trabalho também realizou análise de esteatose hepática, peça-chave da característica fisiopatológica da MASLD. A dieta hiperlipídica proporciona maior aporte de ácidos graxos, os quais se acumulariam no interior dos hepatócitos e gerariam uma série de lesões devido à inflamação e morte celular (Semova; Biddinger, 2021). A esteatose macrovesicular foi quantificada e observou-se que, do grupo OB-CTL, 16,67% dos animais apresentaram grau 0, 2 e 3 e 50% grau 1 de esteatose; do grupo OB-ABM1, 42,86% tiveram esteatose grau 1 e 2 e 14,28% grau 3; e, por último, 100% dos animais do grupo OB-ABM2 apresentaram esteatose grau 1 (Fig.: 5F). Também se avaliou a esteatose microvesicular e observou-se que o grupo OB-CTL e OB-ABM1 apresentaram as mesmas proporções dos graus de esteatose macrovesicular encontrados, porém, no grupo OB-ABM-2, 100% dos animais apresentaram esteatose microvesicular grau 2 (Fig.: 5G). A figura 5H apresenta as imagens representativas da histologia dos grupos. A coloração HE permitiu a visualização dos hepatócitos, células predominantes no fígado, como células com núcleos redondos ou ovais corados em tons de roxo/azul pela hematoxilina e citoplasma corado em rosa pela eosina, organizados em cordões ou lóbulos e separados por espaços vasculares chamados sinusoides. Observam-se pequenas gotículas de lipídios dispersas no citoplasma dos hepatócitos que conferem um aspecto pálido, espumoso ou vacuolado à célula; tal aspecto advém de espaços vazios de cor clara devido à dissolução lipídica durante o processamento histológico. Na presença de microvesículas, é possível observar gotículas menores que o núcleo, de forma difusa, além de ausência de deslocamento do núcleo do hepatócito para a periferia. Gotículas maiores de lipídios deslocam o núcleo para a periferia da célula, conferindo a característica de macrovesículas. A visualização das lâminas representativas permite constatar maior predominância de gotículas maiores no grupo OB-ABM2, caracterizando maior quantidade de células hepáticas macrovesiculares.

Segundo crenças populares, o consumo de ABM auxilia a redução do COL (Firenzuoli *et al.*, 2008); de acordo com literatura científica, extratos ou frações específicas do ABM possuem efeito de proteção hepática (Wang *et al.*, 2013). Segundo Kim *et al.* (2005), o extrato aquoso a quente de ABM, em ratos Sprague-Dawley (SD), com diabetes tipo 1 (DM1), induzida por estreptozotocina, durante 6 semanas, na dose de 20g/kg, aumentou a concentração sérica de HDL- COL e diminuiu os TG e o COL total séricos, com consequente redução da razão TG/HDL. Em outro estudo, ratos SD suplementados com 640 mg/Kg de PC do extrato de ABM, intragastricamente, pelo período de 8 semanas, alimentados com DH, apresentaram melhora no quadro dislipidêmico com redução da concentração sérica de TG, COL, LDL-COL e aumento da HDL-COL. Esses efeitos foram correlacionados a mudanças causadas pela suplementação com ABM sobre a microflora intestinal (Li *et al.*, 2020). Os autores também observaram aumento da expressão da proteína CYP7A1, enzima-chave no metabolismo do colesterol, e redução do SREBP-1c, associado à deposição de lipídios no fígado, no tecido hepático do grupo ABP, o que indica que o ABM poderia promover maior efeito sobre o colesterol. Nesse contexto, apesar de não termos encontrado redução da esteatose hepática, observamos redução do conteúdo total de COL hepático nas duas concentrações de ABM utilizadas, sugerindo um efeito benéfico da suplementação após indução da obesidade, porém, mais experimentos são necessários para observar os efeitos moleculares envolvidos.

Enfatizamos que, no presente estudo, utilizou-se um extrato comercial seco de micélio, com dose calculada com base na interconversão entre camundongo e humanos, diferindo da maioria dos estudos que empregaram corpo de frutificação ou frações purificadas de compostos

bioativos, como as β -glucanas e doses maiores. Essa abordagem foi intencional, pois visava avaliar os efeitos do produto tal como é a realidade da comercialização para o consumo humano, o que aumenta a relevância deste estudo, embora se trate de uma limitação experimental ao mesmo tempo.

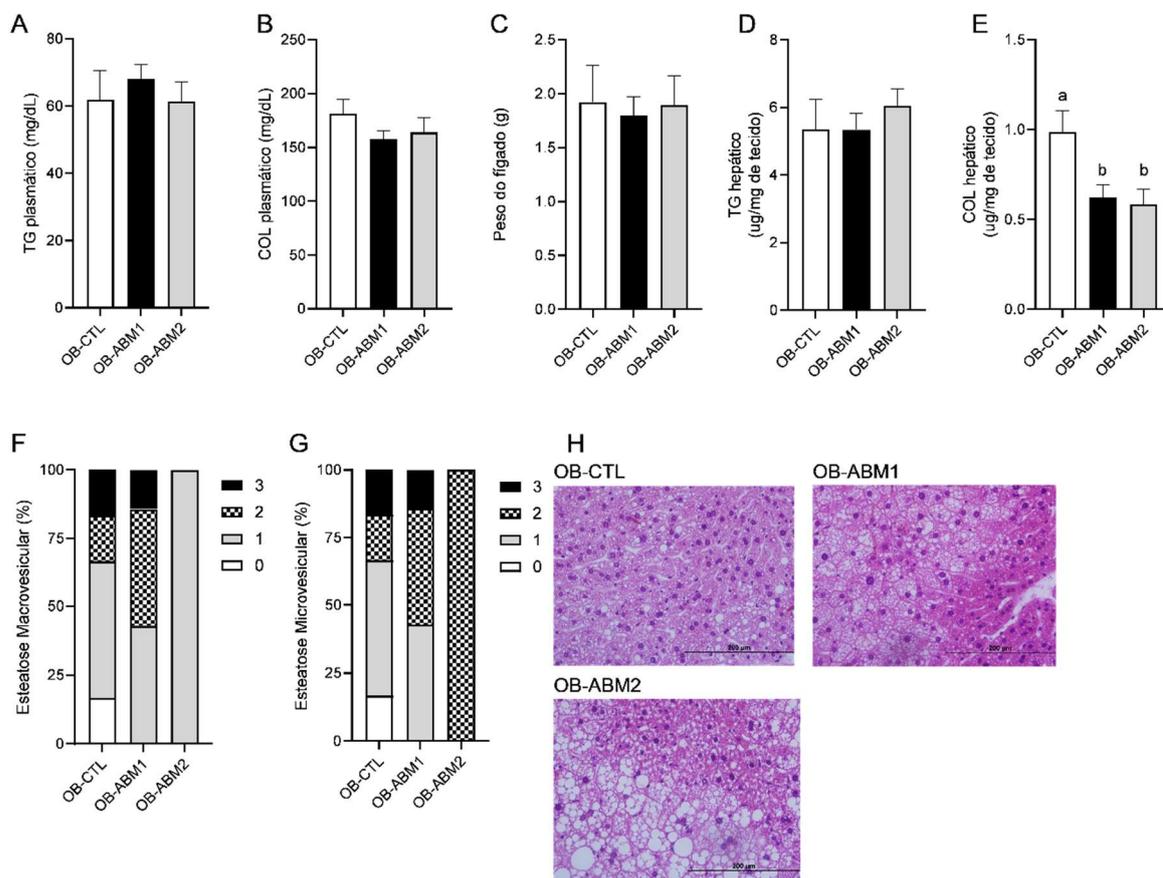


Figura 5 – Média \pm EPM do (A) Triglicerídeos Plasmático (mg/dL); (B) Colesterol Total Plasmáticos (mg/dL); (C) Peso do Fígado (g), (D) Triglicerídeos Hepático (μ g/mg de tecido), (E) Colesterol Hepático (μ g/mg de tecido), (F) Esteatose Hepática Macrovesicular (%), (G) Esteatose Hepática Microvesicular (%) e (H) Lâminas histológicas representativas do fígado em camundongos machos OB-CTL (n=6), OB-ABM1 (n=7) e OB-ABM2 (n=5). As letras diferentes sobre as barras referem-se às diferenças estatísticas entre os grupos, $P < 0,05$. One-way ANOVA seguido do pós-teste de Tukey.

Conclusões

Os resultados deste estudo demonstraram que a suplementação com extrato comercial de ABM, nas duas concentrações e tempo utilizados, após a indução da obesidade, ou seja, como tratamento para redução de peso e das comorbidades associadas, não possui efeito na redução do acúmulo de gordura e na melhora da esteatose hepática. Nossos resultados demonstram que o ABM promoveu modulação da glicemia, fato evidenciado pela diminuição da AUC do teste de tolerância à glicose (oGTT), porém, sem alterar sensibilidade à insulina e insulinemia. Além disso, foi eficaz na redução do conteúdo de COL hepático. Assim, conclui-se que o ABM possui leve atividade biológica, mas seu potencial, como suplemento para obesidade e para doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica, requer

investigações mais aprofundadas. Seus efeitos dependem da parte do fungo utilizado, do método de processamento, da presença de compostos purificados e da dose. Estudos futuros devem explorar os mecanismos subjacentes aos efeitos paradoxais observados e avaliar a padronização de extratos comerciais, a fim de garantir eficácia e segurança em humanos.

Referências

ABDELMEGEED, M. A.; YOO, S.-H.; HENDERSON, L. E.; GONZALEZ, F. J.; WOODCROFT, K. J.; SONG, B.-J. PPAR α Expression Protects Male Mice from High Fat-Induced Nonalcoholic Fatty Liver. *The Journal of Nutrition*, v. 141, n. 4, p. 603-610, 2011. doi: 10.3945/jn.110.135210.

BERNARDIS, L. L. Prediction of carcass fat, water and lean body mass from Lee's "nutritive ratio" in rats with hypothalamic obesity. *Experientia*, v. 26, n. 7, p. 789-90, 1970. doi: 10.1007/BF02232553.

COHEN, J. C.; HORTON, J. D.; HOBBS, H. H. Human fatty liver disease: old questions and new insights. *Science*, v. 332, n. 6037, p. 1519-23, 2011. doi: 10.1126/science.1204265.

DA SILVA, A. F.; SARTORI, D.; MACEDO, F. C. Jr.; RIBEIRO, L. R.; FUNGARO, M. H.; MANTOVANI, M. S. Effects of β -glucan extracted from *Agaricus blazei* on the expression of ERCC5, CASP9, and CYP1A1 genes and metabolic profile in HepG2 cells. *Human and Experimental Toxicology*, v. 32, n. 6, p. 647-654, 2013. doi: 10.1177/0960327112468173.

ESLAM, M.; NEWSOME, P. N.; SARIN, S. K.; ANSTEE, Q. M.; TARGHER, G.; ROMERO-GOMEZ, M.; ZELBER-SAGI, S.; WONG, V. W.-S.; DUFOUR, J.-F.; SCHATTENBERG, J. M.; KAWAGUCHI, T.; ARRESE, M.; VALENTI, L.; SHIHA, G.; TIRIBELLI, C.; YKI-JÄRVINEN, H.; FAN, J.-G.; GRONBAEK, H.; YILMAZ, Y.; CORTEZ-PINTO, H.; OLIVEIRA, C. P.; BEDOSSA, P.; ADAMS, L. A.; ZHENG, M.-H.; FOUAD, Y.; CHAN, W.-K.; MENDEZ-SANCHEZ, N.; AHN, S. H.; CASTERA, L.; BUGIANESI, E.; RATZIU, V.; GEORGE, J. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*, v. 73, n. 1, p. 202-209, 2020. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.

FIRENZUOLI, F.; GORI, L.; DI SIMONE, L.; MORSUILO, M. Internet information about herbal products and dietary supplements. *Recenti progressi in medicina*, v. 97, p. 189-92, 2006.

FIRENZUOLI, F.; GORI, L.; LOMBARDO, G. The Medicinal Mushroom *Agaricus blazei* Murrill: Review of Literature and Pharmacological Problems. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 5, n. 1, p. 3-15, 2008. doi: 10.1093/ecam/nem007.

FOLCH, J.; LEES, M.; SLOANE STANLEY, G. H. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *Journal of Biological Chemistry*, v. 226, n. 1, p. 497-509, 1957.

GEORGE, M.; RAJARAM, M.; SHANMUGAM, E. New and Emerging Drug Molecules Against Obesity. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, v. 19, n. 1, p. 65-76, 2014. doi: 10.1177/1074248413508623.

GONÇALVES, J. L.; ROMA, E. H.; GOMES-SANTOS, A. C.; POLETO, E.; DE CASTRO, T. P.; MANTOVANI, L. R.; SANTOS, A. S.; DE OLIVEIRA, H. C.; TIRAPELLI, C. R.; GRASSI-KASSISSE, D. M.; MANTOVANI, M. S.; BONFLEUR, M. L. Pro-inflammatory effects of the mushroom *Agaricus blazei* and its consequences on atherosclerosis development. *European Journal of Nutrition*, v. 51, p. 927–937, 2012. doi: 10.1007/s00394-011-0270-8.

HETLAND, G.; JOHNSON, E.; LYBERG, T.; BERNARDSHAW, S.; TRYGGESTAD, A. M. A.; GRINDE, B. Effects of the Medicinal Mushroom *Agaricus blazei* Murill on Immunity, Infection and Cancer. *Scandinavian Journal of Immunology*, v. 68, p. 363-370, 2008. doi: 10.1111/j.1365-3083.2008.02157.x.

HOFFMAN, F.; BORETTO, E.; VITALE, S.; GONZALEZ, V.; VIDAL, G.; PARDO, M. F.; FLORES, M. F.; GARCIA, F.; BAGNIS, G.; QUEIROZ, O. C. M.; RABAGLINO, M. B. Maternal nutritional restriction during late gestation impairs development of the reproductive organs in both male and female lambs. *Theriogenology*, v. 108, p. 331–338, 2018. doi: 10.1016/j.theriogenology.2017.12.016.

HSU, C.H.; LIAO, Y.L.; LIN, S.C.; HWANG, K.C.; & CHOU, P. (2007). The mushroom *Agaricus Blazei* Murill in combination with metformin and gliclazide improves insulin resistance in type 2 diabetes: a randomized, double-blinded, and placebo-controlled clinical trial. *Journal of alternative and complementary medicine* v. 13(1), p. 97–102, 2007. doi: 10.1089/acm.2006.6054.

HUANG, K.; EL-SEEDI, H. R.; XU, B. Critical review on chemical compositions and health-promoting effects of mushroom *Agaricus blazei* Murill. *Current Research in Food Science*, v. 5, p. 2190-2203, 2022. doi: 10.1016/j.crfs.2022.10.004.

KUMAR, M. S. Peptides and Peptidomimetics as Potential Antiobesity Agents: Overview of Current Status. *Frontiers in Nutrition*, v. 6, e11, 2019. doi: 10.3389/fnut.2019.00011.

LI, Y.; ZHANG, M.; ZHANG, J.; ZHAO, H.; TANG, M.; JIA, F.; WANG, Q.; WANG, Q.; CAO, X.; CHEN, J.; RUAN, H.; LI, H. Effects of *Agaricus blazei* Murrill polysaccharides on hyperlipidemic rats by regulation of intestinal microflora. *Food Science & Nutrition*, v. 8, n. 6, p. 2758-2772, 2020. doi: 10.1002/fsn3.1568.

LIANG, W.; MENKE, A. L.; DRIESSEN, A.; KOEK, G. H.; LINDEMAN, J. H.; STOOP, R.; HAVEKES, L. M.; KLEEMANN, R.; VAN DEN HOEK, A. M. Establishment of a general NAFLD scoring system for rodent models and comparison to human liver pathology. *PLOS ONE*, v. 9, n. 12, e115922, 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0115922.

MILIĆ, S.; LULIĆ, D.; ŠTIMAC, D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic and clinical presentations. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, n. 28, p. 9330-9337, 2014. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9330.

NAIR, A. B.; JACOB, S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, v. 7, n. 2, p. 27-31, 2016. doi: 10.4103/0976-0105.177703.

NIWA, A.; TAJIRI, T.; HIGASHINO, H. Ipomoea batatas and Agaricus blazei ameliorate diabetic disorders with therapeutic antioxidant potential in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, v. 48, n. 3, p. 194-202, 2011. doi: 10.3164/jcbtn.10-78.

OH, T.W.; KIM, Y.A.; JANG, W.J.; BYEON, J.I.; RYU, C.H.; KIM, J.O; & HA, Y.L. Semipurified Fractions from the Submerged-Culture Broth of Agaricus blazei Murill Reduce Blood Glucose Levels in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* v. 58, p. 4113-4119. 2010. doi: 10.1021/jf9036672

OHNO, NAOHITO; FURUKAWA, MAI; MIURA, NORIKO N.; ADACHI, YOSHIYUKI; MOTOI, MASURO; YADOMAE, TOSHIRO. Antitumor β -Glucan from the Cultured Fruit Body of Agaricus blazei. *Biol Pharm Bull*, v. 24, n. 7, p. 820-828, 2001. doi: 10.1248/bpb.24.820

REEVES, P. G.; NIELSEN, F. H.; FAHEY, G. C. AIN-93 Purified Diets for Laboratory Rodents: Final Report of the American Institute of Nutrition Ad Hoc Writing Committee on the Reformulation of the AIN-76A Rodent Diet. *The Journal of Nutrition*, v. 123, n. 11, p. 1939-1951, 1993. doi: 10.1093/jn/123.11.1939.

REEVES, P. G.; ROSSOW, K. L.; LINDLAUF, J. Development and testing of the AIN-93 purified diets for rodents: results on growth, kidney calcification and bone mineralization in rats and mice. *The Journal of Nutrition*, v. 123, n. 11, p. 1923-1931, 1993. doi: 10.1093/jn/123.11.1923.

RHEE, E. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes: An Epidemiological Perspective. *Endocrinology and metabolismo*, v. 34, n. 3, p. 226–233, 2019. doi: 10.3803/EnM.2019.34.3.226.

SALERNO, A. G.; SILVA, T. R.; AMARAL, M. E.; ALBERICI, L. C.; BONFLEUR, M. L.; PATRÍCIO, P. R.; FRANCESCONI, E. P.; GRASSI-KASSISSE, D. M.; VERCESI, A. E.; BOSCHERO, A. C.; OLIVEIRA, H. C. Overexpression of apolipoprotein CIII increases and CETP reverses diet-induced obesity in transgenic mice. *International Journal of Obesity*, v. 31, n. 10, p. 1586–1595, 2007. doi: 10.1038/sj.ijo.0803648.

SANGRO, P.; DE LA TORRE ALÁEZ, M.; SANGRO, B.; D'AVOLA, D. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD): an update of the recent advances in pharmacological treatment. *Journal of Physiology and Biochemistry*, v. 80, e116, 2024. doi: 10.1007/s13105-023-00954-4.

SEMOVA, I.; BIDDINGER, S. B. Triglycerides in NAFLD: guilty until proven innocent. *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 42, n. 3, p. 183–190, 2021. doi: 10.1016/j.tips.2020.12.001.

SHANG, A.; GAN, R.-Y.; XU, X.-Y.; MAO, Q.-Q.; ZHANG, P.-Z.; LI, H.-B. Effects and mechanisms of edible and medicinal plants on obesity: an updated review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 61, n. 1, p. 1-17, 2020. doi: 10.1080/10408398.2020.1769548.

TSUBONE, H.; MAKIMURA, Y.; HANAFUSA, M.; YAMAMOTO, Y.; TSURU, Y.; MOTOI, M.; AMANO, S. Agaricus brasiliensis KA21 improves circulatory functions in spontaneously hypertensive rats. *Journal of Medicinal Food*, v. 17, n. 3, p. 295-301, 2014. doi: 10.1089/jmf.2013.2934.

VINCENT, M.; BANDELIER, S.; RIOND, C.; PONCET, C.; BLOT, A.-M.; POUTON, F. P.; BÈGUE, Y.-J. Dietary supplementation with Agaricus blazei murill extract prevents diet-induced obesity and insulin resistance in rats. *Obesity*, v. 21, n. 3, p. 553-561, 2013. doi: 10.1002/oby.2012.139.

WANG, P.; LI, X.-T.; SUN, L.; SHEN, L. Anti-Inflammatory Activity of Water-Soluble Polysaccharide of Agaricus blazei Murill on Ovariectomized Osteopenic Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2013, e164817, 2013. doi: 10.1155/2013/164817.

XU, Y.; XU, T.; HUANG, C.; AMAKYE, W. K.; LI, K.; ZHU, Y.; REN, J. The Age-Dependent Anticancer Efficacy of Agaricus blazei Murill Polysaccharide in Colon Cancer. *Molecular Nutrition & Food Research*, v. 69, n. 1, p. 1-8, 2025. doi: 10.1002/mnfr.202400702.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo permite concluir que a suplementação com ABM não influenciou o ganho de peso final, o consumo alimentar total ou a eficiência alimentar, que foram similares entre todos os grupos. Não houve diferença significativa na glicemia em jejum ou na curva glicêmica após o oGTT, no entanto, o grupo OB-ABM1 apresentou redução estatisticamente significativa na Área Sobre a Curva (AUC) do oGTT em comparação ao controle. A suplementação com ABM não afetou a dinâmica insulínica. Não houve alteração significativa no padrão de peso corporal final, gorduras, índice de Lee, peso da carcaça ou composição corporal. Além disso, as concentrações de TG e COL plasmáticos não apresentaram diferença entre os grupos. Grupos suplementados com ABM (OB-ABM1 e OB-ABM2) demonstraram redução significativa no conteúdo de COL hepático, além de alteração no padrão de esteatose hepática, principalmente, o grupo OB-ABM2, o que evidencia predomínio de esteatose macrovesicular grau 1 e esteatose microvesicular grau 2. Dessa forma, é possível argumentar que, apesar de a maioria dos parâmetros demonstrarem indiferença, o ABM apresenta efeito benéfico no padrão da glicemia no tempo e no colesterol hepático, além de efeito exacerbador da esteatose hepática. Os experimentos permitem argumentar, ainda, que o efeito da suplementação com ABM depende da parte do fungo utilizado, do método de processamento, da presença de compostos purificados e da dose. Estudos futuros devem explorar os mecanismos subjacentes aos efeitos paradoxais observados e avaliar a padronização de extratos comerciais, a fim de garantir eficácia e segurança em humanos.

REFERÊNCIAS

ABESO – Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. **Diretrizes brasileiras de obesidade 2016**. 4ª edição. São Paulo – SP

Abrahamsohn, Paulo. **Histologia**. 1ª edição. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro – RJ, 2016

Afzal M et al, 2021. **Prevalence of Overweight and Obesity in People With Severe Mental Illness: Systematic Review and Meta-Analysis**. Front Endocrinol (Lausanne); 12:769309.

Aires, Margarida de Mello. **Fisiologia**. 4ª edição. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro – RJ, 2012

Andrade, Selma Maffei de; Cordoni Jr, Luiz; Carvalho, Brígida Gimenez; González, Alberto Durán; Silva, Ana Maria Rigo. **Bases da Saúde Coletiva**. 2ª edição. Editora Eduel, 2017.

Anvisa. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 429, de 08 de outubro de 2020. **Dispõe sobre os requisitos técnicos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 09 out. 2020.

Barros, José Augusto. **Pensando o processo saúde doença: a que responde o modelo biomédico?** Saúde e Sociedade, 2002.

Barouki R, Kogevinas M, Audouze K, Belesova K, Bergman A, Birnbaum L, Boekhold S, Denys S, Desseille C, Drakvik E, Frumkin H, Garric J, Destoumieux-Garzon D, Haines A, Huss A, Jensen G, Karakitsios S, Klanova J, Koskela IM, Laden F, Marano F, Franziska Matthies-Wiesler E, Morris G, Nowacki J, Paloniemi R, Pearce N, Peters A, Rekola A, Sarigiannis D, Šebková K, Slama R, Staatsen B, Tonne C, Vermeulen R, Vineis P; HERA-COVID-19 working group. Electronic address:

<https://www.heraresearcheu.eu/>. **The COVID-19 pandemic and global environmental change: Emerging research needs.** *Environ Int.* 2021 Jan; 146:106272. doi: 10.1016/j.envint.2020.106272. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33238229; PMCID: PMC7674147.

Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, Cristanini G, Tiribelli C. **Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy.** *Ann Intern Med* 2000; 132: 112-117 [PMID: 10644271 DOI: 10.7326/0003-4819-132-2-200001180-00004]

Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, Balas B, Gastaldelli A, Tio F, Pulcini J, Berria R, Ma JZ, Dwivedi S, Havranek R, Fincke C, DeFronzo R, Bannayan GA, Schenker S, Cusi K. **A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis.** *N Engl J Med.* 2006 Nov 30;355(22):2297-307. doi: 10.1056/NEJMoa060326. PMID: 17135584.

Bernardis LL. **Prediction of carcass fat, water and lean body mass from Lee's "nutritive ratio" in rats with hypothalamic obesity.** *Experientia.* 1970;26(7):789-90. doi: 10.1007/BF02232553. PMID: 4914444.

Bernardshaw, S., Johnson, E., & Hetland, G. (2005). **An Extract of the Mushroom *Agaricus blazei* Murill Administered Orally Protects Against Systemic *Streptococcus pneumoniae* Infection in Mice.** *Scandinavian Journal of Immunology*, 62(4), 393–398. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2005.01667.x>

Brasil. Lei nº 8234, de 17 de setembro de 1991. **Regulamenta a profissão de nutricionista.** Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Legislativo, Brasília – DF, 18 de setembro de 1991. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/1989_1994/l8234.htm#:~:text=LEI%20No%208.234%2C%20DE,Nutricionista%20e%20determina%20outras%20provid%C3%A4ncias. Acesso em: 09 de novembro de 2023.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Guia alimentar para a população brasileira/Ministério da Saúde**, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

Brasileiro Filho, Geraldo. **Bogliolo Patologia**. 10a edição. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro – RJ, 2021

Brewis A et al, 2017. **Publically Misfitting: Extreme Weight and the Everyday Production and Reinforcement of Felt Stigma**. *Med Anthropol Q*;31(2):257-276.

Buss, Paulo Marchiori; Filho, Alberto Pellegrini. A Saúde e seus Determinantes Sociais. **PHYSIS: Rev. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, 17(1):77-93, 2007.

Câmara dos Deputados. **Aumento da tributação para bebidas açucaradas não é consenso em comissão**. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/noticias/549626-aumento-da-tributacao-para-bebidas-acucaradas-nao-e-consenso-em-comissao/>. Acesso em: 06 de novembro de 2023.

Chalasanani N, Abdelmalek MF, Garcia-Tsao G, Vuppalanchi R, Alkhoury N, Rinella M et al (2020) **Effects of belaepectin, na inhibitor of galectin-3, in patients with nonalcoholic steatohepatitis with cirrhosis and portal hypertension**. *Gastroenterology* 158(5):1334-1345.e5

Chang, C.J.; Lin, C.S.; Lu, C.C.; Martel, J.; Ko, Y.F.; Ojcius, D.M.; Tseng, S.F.; Wu, T.R.; Chen, Y.Y.; Young, J.D.; et al. **Ganoderma lucidum reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota**. *Nat. Commun.* **2015**, 6, 7489

Chávez-Tapia, Norberto; Uribe, Misael; Ponciano-Rodríguez, Guadalupe; Medina-Santillán, Roberto; Méndez-Sánchez, Nahum. **New insights into the pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease**. *Annals of Hepatology*, 2009

Chen D et al, 2018. **Association between Dental Caries and BMI in Children: A Systematic Review and Meta- Analysis.** Caries Res;52(3):230-245.

Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. **Human fatty liver disease: old questions and new insights.** Science. 2011 Jun 24;332(6037):1519-23. doi: 10.1126/science.1204265. PMID: 21700865; PMCID: PMC3229276.

Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, Tio F, Hardies J, Darland C, Musi N, Webb A, Portillo-Sanchez P. **Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial.** Ann Intern Med. 2016 Sep 6;165(5):305-15. doi: 10.7326/M15-1774. Epub 2016 Jun 21. PMID: 27322798.

Delmanto; Roberta Denadai; de Lima, Patrícia Lepage Alves; Sugui, Marina Mariko Marina Mariko; da Eira, Augusto Ferreira; Salvadori, Daisy Maria Fávero; Speit, Günter; Ribeiro, Lúcia Regina. **Antimutagenic effect of Agaricus blazei Murrill mushroom on the genotoxicity induced by cyclophosphamide, Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, Volume 496, Issues 1–2, 2001, Pages 15-21, ISSN 1383-5718, [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(01\)00228-5](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(01)00228-5).

Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine Position Stand. **Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults.** Med Sci Sports Exerc. 2009 Feb;41(2):459-71. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181949333. Erratum in: Med Sci Sports Exerc. 2009 Jul;41(7):1532. PMID: 19127177.

D'Onghia M et al, 2021. **Fibromyalgia and obesity: A comprehensive systematic review and meta-analysis.** Arthritis Rheum;51(2):409-424.

Druet C, Stettler N, Sharp S, Simmons RK, Cooper C, Smith GD, Ekelund U, Lévy-Marchal C, Jarvelin MR, Kuh D, Ong KK. **Prediction of childhood obesity by infancy**

weight gain: an individual-level meta-analysis. Paediatr Perinat Epidemiol. 2012 Jan;26(1):19-26. doi: 10.1111/j.1365-3016.2011.01213.x. Epub 2011 Aug 1. PMID: 22150704.

Ferré, P. Foufelle, F. **Hepatic steatosis: a role for de novo lipogenesis and the transcription factor SREBP-1c.** Diabetes, Obesity and Metabolism. 2010

Firenzuoli F, Gori L, Di Simone L, Morsuillo M. **Internet information about herbal products and dietary supplements.** Recenti Prog Med 2006 ;97:189–92.

Firenzuoli F, Gori L, Lombardo G. **The Medicinal Mushroom Agaricus blazei Murrill: Review of Literature and Pharmaco-Toxicological Problems.** Evid Based Complement Alternat Med. 2008 Mar;5(1):3-15. doi: 10.1093/ecam/nem007. PMID: 18317543; PMCID: PMC2249742.

FOLCH J, LEES M, SLOANE STANLEY GH. **A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues.** J Biol Chem. 1957 May;226(1):497-509. PMID: 13428781.

Fracanzani, Anna Ludovica; Valenti, Luca; Bugianesi, Elisabetta; Andreoletti, Marco; Colli, Agostino; Vanni, Ester; Bertelli, Cristina; Fatta, Erika; Bignamini, Daniela; Marchesini, Giulio; Fargion, Silvia. **Risk of Severe Liver Disease in Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Normal Aminotransferase Levels: A Role for Insulin Resistance and Diabetes.** Hepatology. 2008

Frank P et al, 2022. **Overweight, obesity, and individual symptoms of depression: A multicohort study with replication in UK Biobank.** Brain Behav Immun; 105:192-200.

FUJIOKA, KEN. **Management of obesity as a chronicdisease: Nonpharmacologic, pharmacologic, and surgical options.** Obesity Research 2002; 10:116S–123S

Ganesan K, Xu B. **Anti-Obesity Effects of Medicinal and Edible Mushrooms**. *Molecules*. 2018 Nov 5;23(11):2880. doi: 10.3390/molecules23112880. PMID: 30400600; PMCID: PMC6278646.

Gawrieh S, Nouredin M, Loo N, Mohseni R, Awasty V, Cusi K et al. **Saroglitazar, a PPAR- α / γ Agonist, for treatment of NAFLD: a randomized controlled double-blind phase 2 trial**. *Hepatology*, 2021. 74(4):1809–1824

GBD (Global Burden of Diseases), 2017. **Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016**. *Lancet*; 390: 1345–422.

George, Melvin; Rajaram, Muthukumar; Shanmugam, Elangovan. **New and Emerging Drug Molecules Against Obesity**. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2014. <https://doi.org/10.1177/1074248413501017>

Gombay, André. **Descartes**. Editoria Artmed, Porto Alegre – RS, 2009.

Gomes, Romeu; Deslandes, Suely Ferreira. **Interdisciplinaridade na saúde pública: um campo em construção**. *Revista Latino-americana de enfermagem*. V. 2, n. 2, p. 103-114, jul. 1994.

González-Muniesa, P.; *Mártinez-González, Miguel-Angel; Hu, Frank B.; Després, Jean-Pierre; Matsuzawa, Yuji; Loos, Ruth J. F.; Moreno, Luis A.; Bray, George A.; Martinez, J. Alfredo*. **Obesity**. *Nat. Rev. Dis. Primers* 3, 17034 (2017).

Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. **Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes**. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008 May;9(5):367-77. doi: 10.1038/nrm2391. PMID: 18401346; PMCID: PMC2886982.

Hall, John E. **Guyton & Hall: Tratado de Fisiologia Humana**. 13ª edição, Editora Elsevier. Rio de Janeiro – RJ, 2017

Harrison SA, Ruane PJ, Freilich BL, Neff G, Patil R, Behling CA et al. **Efruxifermin in non-alcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial.** *Nat Med*, 2021. 27(7):1262–1271

Hoffman, F., Boretto, E., Vitale, S., Gonzalez, V., Vidal, G., Pardo, M.F., Flores, M.F., Garcia, F., Bagnis, G., Queiroz, O.C.M. & Rabaglino, M.B. **Maternal nutritional restriction during late gestation impairs development of the reproductive organs in both male and female lambs.** *Theriogenology*, 2018. 108, 331–338.

Huang, Kaiyuan; El-Seedi, Hesham R.; Xu, Baojun. **Critical review on chemical compositions and health-promoting effects of mushroom *Agaricus blazei* Murill.** *Current Research in Food Science*, Volume 5, 2022, Pages 2190-2203, ISSN 2665-9271

Itoh, H; Ito, H; Amano, H; Noda, H. **Inhibitory action of a (1 → 6)-β-d-glucan–protein complex (FIII-2b) isolated from *A. blazei* Murrill (*Himematsutake*) on Meth A fibrosarcoma bearing mice and its antitumor mechanism,** *Jpn. J. Pharmacol.* 66 (2) (1994) 265–271.

Junqueira, Luiz Carlos Uchoa; Abrahamsohn, Paulo. **Junqueira e Carneiro: Histologia Básica – Texto e Atlas.** 14^a edição, Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro – RJ, 2023

OCDE. **About**, 2023. Disponível em: <https://www.oecd.org/about/> Acesso em: 02/11/2023

OMS - Organização Mundial da Saúde. **Obesity and overweight.** (2021). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 02/08/2023

Kamil, Noor; Kamil, Ssaba. **Dose estimation, conversion and translation from animal to human and human to animal for clinical and animal studies.** *Int. J. Biol. Biotech.*, 2017. 14 (3): 311-317.

Karpe F, Pinnick KE. **Biology of upper-body and lower-body adipose tissue--link to whole-body phenotypes.** Nat Rev Endocrinol. 2015 Feb;11(2):90-100. doi: 10.1038/nrendo.2014.185. Epub 2014 Nov 4. PMID: 25365922.

KENNETH, R.C.JR. **As Armadilhas da “Concepção Positiva de Saúde”.** PHYSIS: Rev. Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, 76(1):63-76, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/physis/a/5Yb88YjJWYqddy9ZF5QCF8q/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em 02 nov 2023

Koch CA, Sharda P, Patel J, Gubbi S, Bansal R, Bartel MJ. **Climate Change and Obesity.** Horm Metab Res. 2021 Sep;53(9):575-587. doi: 10.1055/a-1533-2861. Epub 2021 Sep 8. PMID: 34496408; PMCID: PMC8440046.

Kumar MS. **Peptides and Peptidomimetics as Potential Antiobesity Agents: Overview of Current Status.** Frontiers in Nutrition, 2019. 6:11. doi: 10.3389/fnut.2019.00011

Kumar, Vinay. **Robbins Patologia Básica.** 10ª edição, Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro – RJ, 2021

Kümpel, Daiana Argenta; Sodré, Adriana de Carmargo; Pomatti, Dalva Maria; Scortegagna, Helenice de Moura; Filippi, Josane; Portella, Marilene Rodrigues; Doring, Marlene; Scariot, Marina. **Obesidade em Idosos Acompanhados pela Estratégia de Saúde da Família.** Texto & Contexto Enfermagem. 2011

Liang W, Menke AL, Driessen A, Koek GH, Lindeman JH, Stoop R, Havekes LM, Kleemann R, van den Hoek AM. **Establishment of a general NAFLD scoring system for rodent models and comparison to human liver pathology.** PLoS One. 2014 Dec 23;9(12):e115922. doi: 10.1371/journal.pone.0115922. PMID: 25535951; PMCID: PMC4275274.

Lim SS et al, 2012. **Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis.** Hum Reprod Update;18(6):618–37.

Lizunkova, Polina; Engdahl, Elin; Borbély, Gábor; Gennings, Chris; Lindh, Christian; Bornehag, Carl-Gustaf; Rüegg, Joëlle. **A Mixture of Endocrine Disrupting Chemicals Associated with Lower Birth Weight in Children Induces Adipogenesis and DNA Methylation Changes in Human Mesenchymal Stem Cells.** International Journal of Molecular Sciences, 2022

Mancini, Marcio C. **Tratado da obesidade.** 3ª edição. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro – RJ, 2021.

Mann JP, Anstee QM. **NAFLD: PNPLA3 and obesity: a synergistic relationship in NAFLD.** Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017 Sep;14(9):506-507. doi: 10.1038/nrgastro.2017.74. Epub 2017 Jun 14. PMID: 28611479.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. **Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.** Diabetologia. 1985 Jul;28(7):412-9. doi: 10.1007/BF00280883. PMID: 3899825.

Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, Sanyal AJ, Sejling AS, Harrison SA; NN9931-4296 Investigators. **A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis.** N Engl J Med. 2021 Mar 25;384(12):1113-1124. doi: 10.1056/NEJMoa2028395. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33185364.

Milić S, Lulić D, Štimac D. **Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic and clinical presentations.** *World J Gastroenterol* 2014; 20(28): 9330-9337 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i28/9330.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9330>

Minayo, Maria Cecilia de Souza. **Disciplinaridade, interdisciplinaridade e complexidade**. Emancipação. V. 10, n.2, p. 435-442, 2011

MIZUNO, T. **Solução para o câncer através da alimentação: o segredo do β -glucan, inibidor do câncer**. São Paulo: Paulo's Comunicação e Artes Gráficas. 1997. 125 p.

Mizuno TK. **Agaricus blazei Murrill medicinal and dietary effects**. Food Rev Int 1995;11:167–72.

MIZUNO, T.; HAGIWARA, T.; NAKAMURA, T.; ITO, H.; SHIMURA, K.; SUMIYA, T.; ASAKURA, A. **Antitumor activity and some properties of water – soluble polysaccharides from “Himematsutake”, the fruiting body of Agaricus blazei Murril**. Agricultural and Biological Chemistry, v. 54, p. 2889-2896, 1990.

Moore, Keith L. **Anatomia orientada para a clínica**. 8ª edição. Editora Guanabara Koogan, 2019.

Moreira, Rodrigo Oliveira; Valerio, Cynthia Melissa; Villela-Nogueira, Cristiane Alves; Cercato, Cintia; Gerchman, Fernando; Lottenberg, Ana Maria Pita; Godoy-Matos, Amélio Fernando; Oliveira, Ricardo de Andrade; Mello, Carlos Eduardo Brandão; Álvares-da-Silva, Mário Reis; Leite, Nathalie Carvalho; Cotrim, Helma Pinchemel; Parisi, Edison Roberto; Silva, Giovanni Faria; Miranda, Paulo Augusto Carvalho; Halpern, Bruno; Oliveira, Claudia Pinto. **Brazilian evidence-based guideline for screening, diagnosis, treatment, and follow-up of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in adult individuals with overweight or obesity: A joint position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM), Brazilian Society of Hepatology (SBH), and Brazilian Association for the Study of Obesity and Metabolic Syndrome (Abeso)**. *Arch. Endocrinol. Metab.*, v. 67, n. 6, e230123, Dec. 2023.

Moreira RO, Valerio CM, Hohl A, Moulin C, Moura F, Trujilho FR, Gerchman F, Correa LL, Mancini MC, Melo ME, Lamounier RN, van de Sande-Lee S, Trujilho TDG, Miranda

PAC, Halpern B. **Pharmacologic Treatment of Obesity in adults and its impact on comorbidities: 2024 Update and Position Statement of Specialists from the Brazilian Association for the Study of Obesity and Metabolic Syndrome (Abeso) and the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM).** Arch Endocrinol Metab. 2024 Nov 25;68:e240422. doi: 10.20945/2359-4292-2024-0422. PMID: 39664998; PMCID: PMC11634287

Muthulingam, M., Senthilmaran, S., Kurinji, V., Indra, N., & Sethupathy, S. (2016). **Antihepatotoxic efficacy of mushroom, Agaricus blazei Murill against carbon tetrachloride induced liver damage in male albino Wistar rats.** *Int. J. Zool. Appl. Biosci*, 1(1), 67-71.

Murphy, E.A.; Velazquez, K.T.; Herbert, K.M. **Influence of high-fat diet on gut microbiota: A driving force for chronic disease risk.** *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2015, 18, 515–520.

Nair AB, Jacob S. **A simple practice guide for dose conversion between animals and human.** *J Basic Clin Pharm.* 2016 Mar;7(2):27-31. doi: 10.4103/0976-0105.177703. PMID: 27057123; PMCID: PMC4804402.

Nelson, David L. **Princípios de bioquímica de Lehninger.** 7ª edição, Editora Artmed. Porto Alegre – RS, 2019

Osaki, Y.; Kato, T; Yamamoto; K; Okubo J; Miyazaki, T. **Antimutagenic and bactericidal substances in the fruit body of a Basidiomycete Agaricus blazei,** *Jun-17, Yakugaku-Zasshi* 114 (5) (1994) 342–350

Pedrosa M, Seyedkazemi S, Francque S, Sanyal A, Rinella M, Charlton M et al (2020) **A randomized, double-blind, multicenter, phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of a combination of tropifexor and cenicriviroc in patients with nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis: study design of the TANDEM trial.** *Contemp Clin Trials* 88:105889

Peleg-Raibstein, D., Feldon, J., Meyer, U., 2012. **Behavioral animal models of antipsychotic drug actions.** *Handb. Exp. Pharmacol.* 361–406. https://doi.org/10.1007/978-3-642-25761-2_14.

PEREIRA, Maurício Gomes. **Epidemiologia: teoria e prática.** Editora Guanaba Koogan; Rio de Janeiro-RJ, 2018.

PORTO, Celmo Celeno. **Semiologia Médica.** 8ª edição. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro-RJ, 2019.

Reagan-Shaw, S., Nihal, M. and Ahmad, N., **Dose translation from animal to human studies revisited.** *The FASEB Journal*, 2008. 22: 659-661. <https://doi.org/10.1096/fj.07-9574LSF>

Rhee, E. **Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes: An Epidemiological Perspective.** *Endocrinology and metabolismo*, 2019. 34(3), 226–233

ROSEN, G. **Uma história da saúde pública.** São Paulo: Hucitec: Unesp; Rio de Janeiro: Abrasco, 1994.

Rubin, Emmanuel; Gorstein, Fred; Rubin, Raphael; Schwarting, Roland; Strayed, David. **Rubin Patologia: bases clinicopatológicas da medicina.** 4a edição, Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro – RJ, 2013.

Rubino, F., Cummings, D. E., Eckel, R. H., Cohen, R. V, Wilding, J. P. H., Brown, W. A., Stanford, F. C., Batterham, R. L., Farooqi, I. S., Farpour-Lambert, N. J., le Roux, C. W., Sattar, N., Baur, L. A., Morrison, K. M., Misra, A., Kadowaki, T., Tham, K. W., Sumithran, P., Garvey, W. T., ... Mingrone, G. (2025). **Definition and diagnostic criteria of clinical obesity.** *The lancet. Diabetes & endocrinology.* [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00316-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00316-4)

SÁ, G.R.S., OLIVEIRA, O.M.A., NUNES, P.C., and GONDIM, G.M.M. **Um pouco de história: evolução das concepções de saúde, doença e cuidado.** In: SILVA, M.N.,

FLAUZINO, R.F., GONDIM, G.M.M., eds. *Rede de frio: fundamentos para a compreensão do trabalho* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2017, pp. 21-50. ISBN: 978-65-5708-091-7. <https://doi.org/10.7476/9786557080917.0003>.

Salerno, A.G., Silva, T.R., Amaral, M.E., Alberici, L.C., Bonfleur, M.L., Patrício, P.R., Francesconi, E.P., Grassi-Kassisse, D.M., Vercesi, A.E., Boschero, A.C. & Oliveira, H.C. **Overexpression of apolipoprotein CIII increases and CETP reverses diet-induced obesity in transgenic mice.** *International journal of obesity*, 2007. **31(10)**, 1586–1595

Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A, Van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR; NASH CRN. **Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis.** *N Engl J Med*. 2010 May 6;362(18):1675-85. doi: 10.1056/NEJMoa0907929. Epub 2010 Apr 28. PMID: 20427778; PMCID: PMC2928471.

SANTOLIN, C. B. História da obesidade na classificação internacional de doenças (cid): de 1900 a 2018. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, Umuarama, v. 25, n. 3, p. 167-172, set./dez. 2021.

Schumacher LM, Ard J and Sarwer DB. **Promise and unrealized potential: 10 years of the American Medical Association classifying obesity as a disease.** *Front. Public Health*, 2023, 11:1205880. doi: 10.3389/fpubh.2023.1205880

Senaratna CV et al. **Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review.** *Sleep Med Rev*, 2017; 34:70-81.

Shang, A., Gan, R.-Y., Xu, X.-Y., Mao, Q.-Q., Zhang, P.-Z., & Li, H.-B. **Effects and mechanisms of edible and medicinal plants on obesity: an updated review.** *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2020; 1–17. doi:10.1080/10408398.2020.1769548

SBC - Sociedade Brasileira de Cardiologia. **I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. v. 84, Suplemento I, 2005.

Swinburn BA, Kraak VI, Allender S, Atkins VJ, Baker PI, Bogard JR, Brinsden H, Calvillo A, De Schutter O, Devarajan R, Ezzati M, Friel S, Goenka S, Hammond RA, Hastings G, Hawkes C, Herrero M, Hovmand PS, Howden M, Jaacks LM, Kapetanaki AB, Kasman M, Kuhnlein HV, Kumanyika SK, Larijani B, Lobstein T, Long MW, Matsudo VKR, Mills SDH, Morgan G, Morshed A, Nece PM, Pan A, Patterson DW, Sacks G, Shekar M, Simmons GL, Smit W, Tootée A, Vandevijvere S, Waterlander WE, Wolfenden L, Dietz WH. **The Global Syndemic of Obesity, Undernutrition, and Climate Change: The Lancet Commission report**. Lancet. 2019 Feb 23;393(10173):791-846. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32822-8. Epub 2019 Jan 27. Erratum in: Lancet. 2019 Feb 23;393(10173):746. PMID: 30700377.

Sun L, Deng C, Gu Y, He Y, Yang L, Shi J. **Effects of dapagliflozin in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials**. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2022 Apr;46(4):101876. doi: 10.1016/j.clinre.2022.101876. Epub 2022 Mar 20. PMID: 35321843.

Taofiq, Oludemi; Rodrigues, Francisca; Barros, Lilian; Peralta, Rosane M.; Barreiro, Maria F.; Ferreira, Isabel C. F. R.; Oliveira, M. Beatriz P. P. **Agaricus blazei Murrill from Brazil: an ingredient for nutraceutical and cosmeceutical applications**. Food & Function. 2019, DOI: 10.1039/c8fo02461h

The Global BMI Mortality Collaboration. **Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents**. The Lancet. 2016. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30175-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30175-1)

Tsubone H, Makimura Y, Hanafusa M, Yamamoto Y, Tsuru Y, Motoi M, Amano S. **Agaricus brasiliensis KA21 improves circulatory functions in spontaneously**

hypertensive rats. J Med Food. 2014 Mar;17(3):295-301. doi: 10.1089/jmf.2013.2934. Epub 2014 Jan 16. PMID: 24433071.

Urban, Arailde Fontes. **Produção de cogumelos por meio de tecnologia chinesa modificada: biotecnologia e aplicações na agricultura e na saúde.** 3ª edição, Editora técnica Embrapa, Brasília – DF, 2017

Vincent M, Philippe E, Everard A, Kassis N, Rouch C, Denom J, Takeda Y, Uchiyama S, Delzenne NM, Cani PD, Migrenne S, Magnan C. **Dietary supplementation with Agaricus blazei murill extract prevents diet-induced obesity and insulin resistance in rats.** Obesity (Silver Spring). 2013 Mar;21(3):553-61. doi: 10.1002/oby.20276. PMID: 23592663.

Vitak, T.Y.; Wasser, S.P.; Nevo, E.; Sybirna, N.O. **The effect of the medicinal mushrooms Agaricus brasiliensis and Ganoderma lucidum (Higher Basidiomycetes) on the erythron system in normal and streptozotocin-induced diabetic rats.** Int. J. Med. Mushrooms **2015**, 17, 277–286

Xu, Y., Xu, T., Huang, C., Liu, L., Kwame, A. W., Zhu, Y., & Ren, J. (2024). **Preventive intervention with Agaricus blazei murill polysaccharide exerts anti-tumor immune effect on intraperitoneal metastasis colorectal cancer.** *International Journal of Biological Macromolecules*, 282, 136810. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.136810>

Wang, Peng; Li, Xiao-Tao; Sun, Lei; Shen, Lei. **Anti-Inflammatory Activity of Water-Soluble Polysaccharide of Agaricus blazei Murill on Ovariectomized Osteopenic Rats, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, vol. 2013, Article ID 164817, 5 pages, 2013.

Weiß J, Rau M, Geier A: **Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation and treatment.** Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 447–52. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0447

Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, Landt CL, Harrison SA. **Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study.** *Gastroenterology* 2011; 140: 124-131 [PMID: 20858492 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.09.038]

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **International Classification of diseases: revision 11.** 2018. Disponível em: <https://icd.who.int/>. Acesso em 27/10/2023.

World Obesity Federation. **World Obesity Atlas 2023.** <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=19>

Zhang K, Ma Y, Luo Y, Song Y, Xiong G, Ma Y, Sun X and Kan C. **Metabolic diseases and healthy aging: identifying environmental and behavioral risk factors and promoting public health.** *Front. Public Health*, 2023; 11:1253506. doi: 10.3389/fpubh.2023.1253506

ANEXO**Anexo 1 – Dieta Hiperlipídica (DH)**

Porcentagem	Produto	1Kg	2Kg	3 Kg
50%	Ração padrão triturada	500g	1000g	1500g
14,80%	Caseína	148g	296g	444g
4%	Óleo de soja	40ml	80ml	240ml
31,20%	Banha de porco	312g	624g	936g

Anexo 2 – Aprovação do Comitê de Ética



Autorização

O Protocolo nº 23-24 intitulado “Efeitos da suplementação com o cogumelo do sol (*Agaricus blazei* Murrill) sobre a homeostase glicêmica e lipídica em camundongos alimentados com dieta hiperlipídica”, sob a responsabilidade de Maria Lúcia Bonfleur que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo *Chordata*, subfilo *Vertebrata*, para fins de pesquisa científica encontra-se **Aprovado** para execução, está de acordo com as Normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) do UNIOESTE em reunião de 09/02/2024. Essa Autorização não substitui o Certificado Experimental de realização ética da pesquisa, necessitando do encaminhamento do Relatório Final de execução do Projeto para sua emissão.

FINALIDADE	Pesquisa Científica
Vigência da autorização	19/02/2024 - 18/02/2026
Espécie/linhagem/raça	Mus musculus - Camundongos Linhagem C57Bl/6.
N. de animais	108
Peso/Idade	20gr/ 30 dias
Sexo	Masculino
Origem	Biotério Central da UNIOESTE

Cascavel, 15/02/2024

Prof. Dra. Luciana Oliveira de Fariña
 Coordenadora do CEUA
 Portaria nº 2752/2020-GRE

Anexo 3 – Normas da Revista NUTRIVISA – Revista de Nutrição e Vigilância em Saúde (Journal of Nutrition and Health Surveillance)

Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

- O arquivo da submissão está em formato Microsoft Word, OpenOffice ou RTF.
- O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em [Diretrizes para Autores](#).
- A numeração de linha contínua é apresentada em todo o manuscrito (incluindo legendas e referências).
- O número de figuras/tabelas está dentro dos limites e características estabelecidos em [Diretrizes para Autores](#) e foram anexadas em arquivos separados, no programa original de criação.
- Foram anexados dois arquivos do manuscrito (um com folha de rosto e outro sem identificação dos autores).
- A contribuição é original e inédita, não foi disponibilizada na internet para acesso público e não está sendo avaliada para publicação por outro periódico.
- Foi anexada Carta de Submissão, com a assinatura de todos os autores.

Diretrizes para Autores

NUTRIVISA: ISSN - 2357-9617

Prefixo Doi: 10.52521/nutrivisa

Qualis CAPES: B1

Normas para submissão de artigos.

Normas Gerais:

- A submissão de manuscritos deverá feita exclusivamente no endereço eletrônico <https://revistas.uece.br/index.php/nutrivisa/index>.
- Pelo menos um dos autores deverá realizar um CADASTRO no sistema antes da submissão, marcando a opção AUTOR.

- A submissão de artigo pelos autores implica que os mesmos mantêm os direitos autorais, porém concedem à revista o direito de primeira publicação, com o trabalho simultaneamente licenciado sob Creative Commons Attribution 4.0 International , que permite o compartilhamento do trabalho com reconhecimento de autoria e publicação inicial nesta revista.
- Cada autor poderá ter mais de um artigo publicado no mesmo ano, seja na posição de autor principal ou coautor do artigo, vinculados ou não à UECE, desde que seja avaliado e aprovado pelo Conselho Editorial.
- Por padrão será considerado o limite de sete autores por manuscrito e, em casos excepcionais, será avaliado pelo Conselho Editorial.
- Autores discentes de graduação, graduados ou com especialização, devem apresentar autoria coletiva, onde, pelo menos um dos autores possua o título de mestre.
- Todas as informações contidas na titulação/filiação dos autores são de inteira responsabilidade dos mesmos.
- Os autores devem garantir a originalidade dos manuscritos e caso utilizem artigos de outros autores, que eles sejam devidamente citados e referenciados. Em caso comprovado de plágio, o manuscrito será devolvido ao(s) autor(es).
- A Nutrivisa não aceita textos completos já publicados em anais de eventos ou como trabalhos de conclusão de curso de graduação e pós-graduação, e que estejam disponíveis em plataformas online, de forma a não caracterizar autoplágio.
- Plágio: A Revista utiliza ferramenta de detecção de plágio (Plagius - Detector de Plágio Professional 2.8.5), antes do processo de revisão pelos pares. Os autores são contactados para que lhes seja comunicada e detalhada a identificação de plágio antes da submissão ser rejeitada. Em casos específicos de identificação de autoplágio, é solicitada uma revisão da versão enviada, com reformulação textual obrigatória e posterior resubmissão.
- Artigos submetidos resultantes de pesquisas com seres humanos ou animais devem anexar o parecer de um Comitê de Ética em Pesquisa, conforme preconiza a Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, e informar na

metodologia do manuscrito, o número do parecer de aprovação pelo referido comitê.

I- ITENS OBRIGATÓRIOS NA SUBMISSÃO:

Cada submissão deverá apresentar os seguintes ARQUIVOS:

- 1. CARTA DE SUBMISSÃO, com a assinatura de todos os autores [BAIXAR MODELO DE CARTA PARA SUBMISSÃO DE TRABALHO.](#)**

Obs.: Os autores com o título de "doutor" deverão preencher e anexar à submissão, o cadastro de avaliadores disponível no site da revista <https://revistas.uece.br/index.php/nutrivisa/Avaliador>. Após avaliação dos editores, serão incorporados à equipe de avaliadores *ad hoc*.

- 2. FOLHA DE IDENTIFICAÇÃO DE AUTORES(AS), apenas com as seguintes informações:**

1. Título do manuscrito na língua original (português, inglês ou espanhol) e em inglês.
2. Nomes completos dos autores: na ordem que devem constar na publicação;
3. Autor correspondente: deve ser um dos de maior titulação, ser identificado com asterisco e constar seu *WhatsApp*.
4. Instituição de origem, Cidade, Estado e País para cada autor;
5. Titulação (destacar se em andamento), e-mail, Lattes e ORCID de todos os autores.
6. Fontes de Financiamento - caso tenha financiamento, apresentar como segue: "Este trabalho foi apoiado pelo... (número da concessão). Não será necessário incluir descrição detalhada sobre o tipo de bolsa ou financiamento.

Obs: o registro para apresentação de iD ORCID é gratuito e pode ser obtido na URL: <https://orcid.org/register>. Você deve incluir a URL completa, acompanhada da expressão "https://" (por exemplo: <http://orcid.org/0000-0002-1825-0097>).

- 3. ILUSTRAÇÕES: em arquivos individuais para cada ilustração (tabelas e figuras):**

1. Limitadas ao máximo de cinco (exceto em casos excepcionais, avaliados pelos editores);

2. Devem incluir enunciados claros, com letras e tamanhos uniformes;
3. Fotografias, gráficos e diagramas devem ser referidos como "Figura(s)";
4. Devem apresentar qualidade de formatação e serem editáveis. Se forem criados em um aplicativo do Microsoft Office (Word, PowerPoint, Excel), enviar no formato do documento originado. Caso tenha sido elaborada em outro aplicativo, ao finalizar a figura, 'salve como' ou converta as imagens para TIFF (ou JPEG), mantendo, no mínimo 300 dpi. Enviar as tabelas como texto editável e não como imagens.

4. ARTIGO COMPLETO SEM a identificação dos autores, no formato word, sendo elaborado da seguinte forma:

- Título do trabalho na língua original (português, inglês ou espanhol) - Tamanho 18, em negrito e em inglês, logo abaixo - tamanho 18, em negrito;
- Resumo em português com até 250 palavras (trabalhos escritos em espanhol deverão incluir também o resumo na língua do artigo). **Deve ser conciso, factual e narrativo (não estruturado)**, contendo: introdução com objetivo, materiais e métodos, resultados e discussão e conclusão. As referências devem ser evitadas, mas, se excepcionalmente necessárias, devem ser citadas na íntegra, sem referência à lista de referências. Abreviaturas fora do padrão ou incomuns devem ser evitadas, mas se essenciais devem ser definidas na primeira menção no próprio resumo.
- Resumo em inglês (abstract) com até 250 palavras;
Observação: Manuscritos com erros de tradução no abstract serão devolvidos.
- Palavras-chave/ Key words: (de três a cinco), de preferência contempladas pelo DeCS (Descritores em Ciências da Saúde)/ MeSH - Medical Subject Headings, ou correspondente para outras áreas.
- Utilizar a seguinte composição no corpo do manuscrito: Introdução; Materiais e Métodos; Resultados e discussão (texto único); Conclusões e Referências.

II - NORMATIZAÇÃO DO ARTIGO:

- **O artigo deve apresentar:**
 1. No máximo **25 páginas**
 2. Tamanho de página: A4
 3. Fonte: **Tisa OT** ou Times New Roman

4. Tamanho do corpo do texto: fonte 12 normal
5. Espaçamento entre linhas: simples
6. Formato eletrônico, em arquivo .doc ou .docx
7. Numeração de linha contínua em todo manuscrito (incluindo legendas e referências);
8. Itálico para palavras estrangeiras, palavras em destaque, títulos de livros mencionados no corpo do artigo e nomes científicos de plantas, algas, fungos, bactérias e protistas;
9. Notas de rodapé deverão vir numeradas e incluídas no final do trabalho.

- **Citações e lista de referências:**

1. Citações com mais de três linhas: tamanho 10 com recuo de 4cm da margem esquerda;
2. Todas as referências listadas devem ser apresentadas em ordem alfabética, **NÃO** numeradas.
3. **As citações e lista de referências devem seguir a ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas (2023)**, como exemplos a seguir:

Citações

Devem ser indicadas no manuscrito pelo sistema autor-data e de acordo com ABNT (2023).

Exemplo:

- Brilhante (2020) ou (Brilhante, 2020) - **em quaisquer posições no texto (parágrafo).**

. Até três autores, citar todos, separados por ponto e vírgula.

. Para quatro ou mais autores, apresentar o sobrenome do primeiro autor, seguido da expressão *et al.* Exemplo: Brilhante *et al.* (2020).

Lista de Referências:

1. Artigos científicos publicados em revistas

- **Não** utilizar a expressão ***et al.*** na lista de referências (Todos os autores devem ser apresentados na lista de referências)

- Sequência padrão:

AUTORES. Título do trabalho. Revista (uniformizar a apresentação: todas com nome abreviado ou todas com nome por extenso). v.,n. ou (supl.), p. ou e-location, ano. (caso o artigo tenha Doi, incluir).

Exemplo:

BRILHANTE, M.M.S.; MARINHO, M.F.D.; MAGALHÃES, A.G.M.; CORREIA, G.N.C.

Impacto da pandemia de SARS-CoV-2 na incontinência urinária e qualidade de vida de mulheres nulíparas. Revista Gaúcha de Enfermagem. v.43, e20200479, 2022. doi: <https://doi.org/10.1590/1983-1447.2022.20200479.pt>

- Grupo de pesquisadores ou entidades/organizações como autores:

Exemplo:

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão. Arq Bras Cardiol. v.95, (supl 1), p.1-51, 2010.

2. Livros, capítulos e outros trabalhos monográficos:

Exemplo:

AUTOR(ES). **Título do trabalho (em negrito)**. edição, cidade: editora, ano.

obs: editores, organizadores ou coordenadores como autores, adicionar (eds) após os nomes.

. Tese / Dissertação: AUTOR. **Título** [Tese ou Dissertação]. Cidade: Universidade, ano.

3. Legislação

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução CNS nº 196 de 10/10/1996**. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. 1996.

BRASIL. **Medida provisória nº 1569-9 de 11 dezembro 1997**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Seção 1:29514, 1997.

4. Consultas na Internet (homepages, banco de dados)

MINISTÉRIO DA SAÚDE [Internet]. Secretaria Executiva. Datasus [acesso em...]. Informações de Saúde. Informações epidemiológicas e morbidade. Acesso em: 21.03.22. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>

Cancer Research UK. Relatórios de estatísticas de câncer para o Reino Unido. (2003).

<http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/>

Trabalhos submetidos, que não atendam a estas normas serão devolvidos ao autor.

Importante:

- As referências de abrangência nacional e internacional devem ser, em sua maioria, relevantes e atualizadas (**até os últimos cinco anos**), sendo aceitáveis fora desse período caso constituam referencial primário ou clássico sobre um determinado assunto.
- No caso de teses e dissertações, recomenda-se que sejam citados, preferencialmente, os artigos publicados resultantes das mesmas.
- Não são aceitas **citações de trabalhos monográficos de graduação e especialização**. Casos excepcionais serão analisados pelo Conselho Editorial.
- São aceitos artigos de **revisão sistemática, integrativa e de escopo**. Não são aceitos artigos na forma de **REVISÃO NARRATIVA**.

Artigos originais

Política padrão de seção

Artigos de revisão

Compreende avaliação crítica, sistematizada da literatura sobre temas focos das áreas da Revista.

Deve incluir os métodos utilizados para localizar, selecionar, extrair e sintetizar os dados e conclusões. **Não** serão aceitos estudos de **revisão narrativa, salvo em casos excepcionais e por decisão do Conselho Editorial**. Sem limite de referências.

Ponto de Vista

Participação de docentes, pesquisadores e estudantes de pós-graduação

Estudo de Caso

Assuntos correlatos a estudos de casos clínicos, atividade de campos, estágios etc.

Declaração de Direito Autoral

- **Os Editores reservam-se o direito de realizar ajustes no manuscrito, de ordem normativa, gramatical e ortográfica, de modo a ajustar a padrões de uniformidade, respeitando o estilo dos autores.**

Política de Privacidade

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.

Anexo 4 – Comprovante de submissão do artigo

 **Maria Lúcia Bonfleur**
para mim 

seg., 16 de jun., 17:07 (há 3 dias)   

De: Antonio de Pádua Valença da Silva via Portal de Periódicos da UECE <portal_periodicos@uece.br>
Enviado: segunda-feira, 16 de junho de 2025 17h09
Para: Maria Lúcia Bonfleur <mlbonfleur@hotmail.com>
Assunto: [NUTRIVISA] Agradecimento por submissão
Maria Lúcia Bonfleur.

Obrigado por submissão ao manuscrito, "Agaricus blazei Murrill não reduz a obesidade e a esteatose hepática, mas melhora a tolerância à glicose e reduz o colesterol hepático em camundongos obesos: Agaricus blazei Murrill não reduz a obesidade ou a esteatose hepática, mas melhora a tolerância à glicose e o colesterol hepático em ratos obesos" ao periódico Nutrivisa Revista de Nutrição e Vigilância em Saúde. Com o sistema de gerenciamento de periódicos on-line que estamos usando, você poderá acompanhar seu progresso através do processo editorial efetuando login no site do periódico.

URL da Submissão: <https://revistas.uece.br/index.php/nutrivisa/authorDashboard/submission/15731>
Usuário: mlbonfleur

Se você tiver alguma dúvida, entre em contato conosco. Agradecemos por considerar este jornal para publicar seu trabalho.

Antonio de Pádua Valença da Silva

[Revista de Nutrição e Vigilância em Saúde](#)
...

[Mensagem cortada] [Exibir toda a mensagem](#)