



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**COGUMELOS E SAÚDE**

Trabalho submetido por  
**Ana Lúcia Seabra**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Novembro de 2015**



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**COGUMELOS E SAÚDE**

Trabalho submetido por  
**Ana Lúcia Seabra**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Doutora Margarida Moncada**

**Novembro de 2015**



## Agradecimentos

Quero agradecer à minha família e amigos por me terem acompanhado e apoiado nesta jornada, em especial aos meus pais. Também gostaria de agradecer à professora Margarida Moncada pela orientação e apoio. Quero também agradecer aos meus colegas de curso Sara Moreira, Alexandre Fernandes e Ana Teresa Magalhães. Por último agradeço aos profissionais da Farmácia Barreto, onde estagiei: Andreia Ferreira, Cristina Oliveira, Patrícia Leones e Dr. José Pedro por todo o apoio prestado.

Todas estas pessoas foram importantes para ultrapassar etapa tão crucial na minha vida e sem elas o caminho teria sido muito mais árduo.

## Resumo

Os cogumelos são utilizados como alimento e produto medicinal desde tempos imemoriais por civilizações antigas como a grega, romana, egípcia e chinesa.

Os *Agaricus bisporus*, *Lentinula edodes* e o *Pleurotus ostreatus* são os cogumelos comestíveis mais cultivados no mundo. Para além destes, os géneros *Ganoderma* e *Trametes* também apresentam muitas propriedades medicinais de interesse.

Nos tempos actuais, sabe-se que os compostos isolados através dos mesmos, como as lectinas, lentinas, esquizofilano, terpenos e triterpenos conferem aos cogumelos propriedades imunológicas, antitumorais, antidiabéticas, antioxidantes e antimicrobianas, entre outras.

A composição nutricional dos cogumelos comestíveis e o seu baixo teor energético tornam os cogumelos um produto alimentar benéfico para a saúde e apreciados em todo o mundo.

Embora existam muitos desafios ao uso dos cogumelos como fontes terapêuticas com validade científica, o seu futuro na medicina é promissor.

Este trabalho visa fazer uma revisão geral destes aspectos.

**Palavras chave:** Cogumelos; lectinas;  $\beta$ -glucanos; terpenos

## Abstract

The Greek, Roman, Egyptian and Chinese civilizations have been using mushrooms as food and medicinal products since ancient times.

*Agaricus bisporus*, *Lentinula edodes* and *Pleurotus ostreatus* are the most cultivated mushrooms in the world. Besides them, mushrooms from genus *Ganoderma* and *Trametes* also possess many interesting medicinal properties.

Nowadays, it is known that the compounds isolated from medicinal mushrooms such as lectins, lentins, schizophyllan, terpenes and triterpenes provide them with immunologic, anticancer, antidiabetic, antioxidant and antimicrobial properties, among others.

Edible mushroom's nutritional composition and low energetic value makes them a healthy food appreciated all over the world.

Even though the use of mushrooms as medicinal sources with scientific validity provides many challenges, their medicinal use in the future is promising.

This work intends to elaborate a general review of the topics mentioned above.

**Keywords:** Mushrooms; lectins;  $\beta$ -glucan; terpenes

## Índice Geral

Resumo .....	4
Abstract .....	5
Índice de Figuras .....	7
Índice de Tabelas .....	8
Lista de Abreviaturas .....	9
1. Introdução .....	11
2. Cogumelos .....	13
2.1- Taxonomia e características morfológicas.....	13
3. Espécies de cogumelos com interesse terapêutico .....	15
3.1- Cogumelos comestíveis e não comestíveis com propriedades medicinais...	15
3.2- Cogumelos comestíveis .....	15
3.2.1- <i>Agaricus bisporus</i> .....	15
3.2.2- <i>Lentinula edodes</i> .....	19
3.2.3- <i>Pleurotus ostreatus</i> .....	23
3.3 Cogumelos não comestíveis .....	25
3.3.1- Ganoderma .....	25
3.3.2- Trametes .....	29
4. Perfil nutricional de alguns cogumelos comestíveis.....	31
5. Alguns compostos provenientes de cogumelos com aplicação biomédica.....	35
5.1- Lectinas .....	35
5.2- Lentina.....	40
5.3- Esquizofilano .....	44
5.4- Terpenos e terpenóides .....	45
6. Áreas de aplicação biomédica dos cogumelos.....	51
6.1- Imunomodulação e oncologia .....	51
6.2- Neurologia e psiquiatria .....	53
6.3- Diabetes.....	54
7. Toxicidade .....	55
8. Perspectivas futuras e desafios.....	63
9. Conclusão.....	65
Bibliografia .....	66

## Índice de Figuras

<b>Figura 1-</b> Estrutura básica dos cogumelos .....	13
<b>Figura 2-</b> Cogumelo <i>Agaricus bisporus</i> branco e portobello.....	16
<b>Figura 3-</b> <i>Lentinula edodes</i> em torno de um tronco de carvalho .....	20
<b>Figura 4-</b> Cogumelo <i>Pleurotus ostreatus</i> .....	23
<b>Figura 5-</b> Cogumelo <i>Ganoderma lucidum</i> .....	26
<b>Figura 6-</b> Cogumelo <i>Trametes versicolor</i> .....	29
<b>Figura 7-</b> Actividade antiproliferativa expressa na percentagem de inibição das células L1210, HepG2 e M1 vs concentração de lectina do <i>Ganoderma capense</i> .....	36
<b>Figura 8-</b> Sarcomas controlo e sarcomas tratados com POL ao fim de 20 dias.....	37
<b>Figura 9-</b> Unidade repetida de lentina. ....	40
<b>Figura 10-</b> Esquema do mecanismos de acção da lentina na dectina-1.....	44
<b>Figura 11-</b> Mecanismos anti-inflamatórios e anti-proliferativos do extracto de triterpenos nos macrófagos .....	47
<b>Figura 12-</b> <i>Amanita phalloides</i> .....	58

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1-</b> Resumo das propriedades do cogumelo <i>Agaricus bisporus</i> .....	19
<b>Tabela 2-</b> Resumo das propriedades do cogumelo <i>Lentinula edodes</i> .....	22
<b>Tabela 3-</b> Resumo das propriedades do cogumelo <i>Pleurotus ostreatus</i> .....	25
<b>Tabela 4-</b> Resumo das propriedades do cogumelo <i>Ganoderma lucidum</i> .....	29
<b>Tabela 5-</b> Resumo das propriedades do cogumelo <i>Trametes versicolor</i> .....	30
<b>Tabela 6-</b> Composição e valores nutricionais de cogumelos comestíveis cozinhados de diferentes modos .....	32
<b>Tabela 7-</b> Algumas lectinas e seus efeitos.....	40
<b>Tabela 8-</b> Resumo de algumas toxinas provenientes de cogumelos e sua sintomatologia .....	56

## Lista de Abreviaturas

**ABL:** Lectina do *Agaricus bisporus*

**CAT:** Catalase

**Células NK:** Células Natural Killer

**CFU:** Unidades formadoras de colónias

**CIM:** Concentração mínima inibitória

**GLL-F:** Lectina F do *Ganoderma lucidum*

**GLL-M:** Lectina M do *Ganoderma lucidum*

**GLT:** Extracto de triterpenos do *Ganoderma lucidum*

**GSG:px:** Glutathione peroxidase

**HBV:** Vacina da Hepatite B

**HDL:** Lipoproteína de alta densidade

**HO:** Heme oxigenase

**IFN- $\gamma$ :** Interferão  $\gamma$

**IL:** Interleucina

**LDL:** Lipoproteína de baixa densidade

**LPS:** Lipossacarídeo

**MRSA:** *Staphylococcus aureus* resistente à metilina

**PGE<sub>2</sub>:** Prostaglandina E<sub>2</sub>

**POL:** Lectina do *Pleurotus ostreatus*

**SOD:** Superóxido dismutase

**TNF- $\alpha$ :** Factor de necrose tumoral  $\alpha$



## 1. Introdução

O uso dos cogumelos como produtos medicinais é uma prática milenar, datando pelo menos da era do Neolítico. Numerosas civilizações antigas como a grega, romana, egípcia e chinesa para além de apreciarem os cogumelos como alimento, também já lhes reconheciam algum valor terapêutico, utilizando-os no tratamento de diversos males. (Miles & Chang, 2004; Wasser, 2014)

Não é por acaso que as farmacopeias chinesas documentam o uso de pelo menos cem espécies de cogumelos e os seus usos terapêuticos. A produção de produtos medicinais a partir de cogumelos também é uma prática generalizada pelas empresas farmacêuticas na China, Japão e Coreia. Na medicina tradicional chinesa, assim como noutras práticas medicinais holísticas, o seu uso também é bastante comum. No entanto no Ocidente o uso de produtos derivados de cogumelos ainda está a dar os seus primeiros passos de aceitação consensual na comunidade científica. (J. Smith, Rowan, & Sullivan, 2002)

A nível nutricional e de paladar, os cogumelos comestíveis são alimentos bastante apreciados por todo o mundo. Por outro lado, existe um vasto leque de compostos com actividade biomédica que têm vindo a ser isolados, desde polissacarídeos, a proteínas, a metabolitos secundários de baixo peso molecular. Muitos destes compostos a demonstrar entre outras, propriedades anticancerígenas e imunológicas de destaque.

Em 2012, contava-se com 14 milhões de casos novos e 8 milhões de mortes relacionadas com o cancro em todo o mundo. A Organização Mundial de Saúde prevê que em 2030 as mortes relacionadas com esta patologia cheguem aos 17 milhões por ano. (Stewart & Wild, 2014) Desta forma, torna-se cada vez mais premente encontrar novos compostos e novas metodologias terapêuticas que auxiliem no combate a esta e outras doenças, tais como doenças cardiovasculares e diabetes.

Muitos dos compostos isolados nos cogumelos têm a capacidade de estimular e modular as defesas imunes do organismo, surgindo como uma arma promissora no suporte ao tratamento e prevenção do cancro e de outras doenças do foro imunológico. Outras propriedades a destacar relacionam-se com a sua actividade antioxidante, desintoxicante, cardiovascular, antibacteriana, antifúngica, antivírica e antidiabética de alguns compostos. (Wasser, 2014)

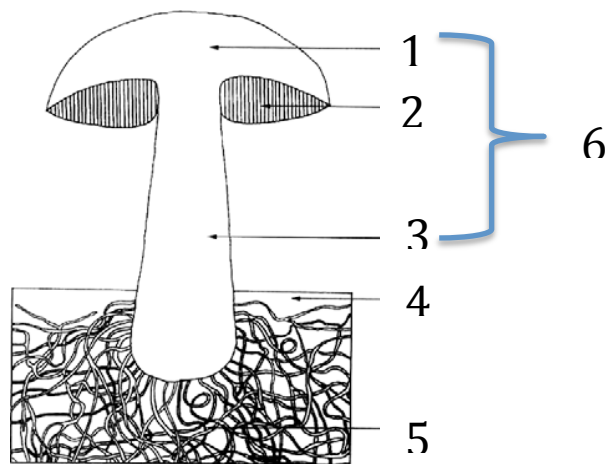
Com os cogumelos a assumirem cada vez mais destaque e a serem alvo de cada vez mais estudos, surgiu o ramo científico: a *Medicinal Mushroom Science*, havendo mesmo um jornal especializado no que toca aos cogumelos medicinais: o *International Journal of Medicinal Mushrooms*. Adicionalmente, é organizada a cada dois anos uma conferência, a *Medicinal Mushroom Conference*. Por outro lado, existem mais de 50000 artigos e cerca de 400 ensaios clínicos dedicados aos cogumelos medicinais. Foram também recebidas cerca de 15000 patentes para o estudo de diversos aspectos dos cogumelos medicinais. (Wasser, 2014)

Deste modo, esta monografia propõe-se a fazer uma revisão geral dos cogumelos com propriedades medicinais, assim como dos seus compostos mais promissores e principais características. Por ser um tema tão vasto, será dado mais destaque aos cogumelos de cultivo e uso mais generalizado: o *Agaricus bisporus*, o *Lentinula edodes*, o *Pleurotus ostreatus*, o *Ganoderma lucidum* e o *Trametes versicolor*. Outros cogumelos e seus compostos serão também sucintamente referidos.

## 2. Cogumelos

### 2.1- Taxonomia e características morfológicas

Em termos gerais, considera-se os cogumelos como a parte frutificada encontrada à superfície de alguns fungos basidiomicetos e ascomicetos, pertencentes aos filos Basidiomycota e Ascomycota respectivamente . (J. Smith et al., 2002). Este corpo fruífero é formado através do micélio subterrâneo constituído pelas hifas, através do processo da frutificação. (Kalač, 2009) As estrutura básica dos cogumelos pode ser visualizada na figura 1.



**Figura 1-** Estrutura básica dos cogumelos. Legenda: 1- Píleo ou chapéu; 2- Estrutura formadora de esporos; 3- Estipe ou caule; 4- Substrato; 5- Micélio ou hifas; 6- Corpo fruífero. (Adaptado de Kalač, 2009)



### 3. Espécies de cogumelos com interesse terapêutico

#### 3.1- Cogumelos comestíveis e não comestíveis com propriedades medicinais

Num universo estimado de cerca de 150 000 espécies de cogumelos, apenas cerca de 10% são conhecidos pela ciência. (Wasser, 2011) Existe uma grande diversidade de cogumelos com interesse biomédico. Algumas espécies são comestíveis, e outras pelo seu sabor e texturas desagradáveis, não são consideradas próprias para consumo alimentar, ainda que os seus compostos nas suas mais variadas formas tenham interesse terapêutico. (J. Smith et al., 2002)

Existem mais de 2000 variedades de cogumelos comestíveis. (Jo Feeney, Miller, & Roupas, 2014)

Alguns exemplos de cogumelos comestíveis pertencem aos géneros *Lentinula Auricularia*, *Hericium*, *Grifola*, *Flammulina* e *Pleurotus*. Algumas das espécies mais comuns são: *Agaricus bisporus*, *Lentinula edodes*, *Pleurotus ostreatus* e *Flammulina ostreatus*. (J. Smith et al., 2002) Os três primeiros são actualmente os mais cultivados no mundo. (Valverde, Hernández-pérez, & Paredes-lópez, 2015) Dentro dos cogumelos não comestíveis temos por exemplo os cogumelos pertencentes aos géneros *Ganoderma* e os *Trametes*. (J. Smith et al., 2002) De seguida é apresentada uma breve descrição dos três cogumelos comestíveis mais cultivados no mundo, assim como de alguns cogumelos do género *Ganoderma* e *Trametes*.

#### 3.2- Cogumelos comestíveis

##### 3.2.1- *Agaricus bisporus*

Esta espécie de cogumelo é a mais cultivada no mundo.

Pertence ao filo Basidiomycota, à classe dos Agaricomycetes, à ordem Agaricales, família Agaricaceae e por fim ao género *Agaricus*. (Ainsworth, 2008)

Este cogumelo é conhecido como cogumelo branco ou *champignon* quando está num estado mais imaturo, apresentando uma cor esbranquiçada. Quando está num estado de maturação maior fica com uma cor acastanhada, sendo conhecido como cogumelo Portobello. Na figura 2 podem ser visualizados os cogumelos com ambos os estados de maturação.



**Figura 2-** Cogumelo *Agaricus bisporus* branco (à esquerda) e portobello (à direita) (Adaptado de Kuo, 2004)

Um dos compostos mais estudados neste cogumelo é uma lectina, denominada de lectina do *Agaricus bisporus* (ABL). Esta proteína tem a particularidade de ser estável face aos métodos usuais de processamento dos cogumelos e actua como imunomodulador. Como tal, contribui para a activação dos macrófagos, os quais têm um papel determinante na activação do TNF- $\alpha$  e do óxido nítrico (NO). Estes dois são importantes mediadores da resposta imune, contribuindo para a estimulação e propagação da resposta do organismo aos agentes patogénicos. (H. H. Chang, Chien, Tong, & Sheu, 2007). Existem inúmeros estudos que apontam para o seu papel na inibição do crescimento de células tumorais tanto *in vivo* como *in vitro*. (L. Yu, Fernig, Smith, Milton, & Rhodes, 1993)

A ABL poderá também ter propriedades que ajudam a modular a cicatrização ocular após a trabeculotomia em doentes com glaucoma, tendo um efeito de inibição da proliferação e contração da rede de fibroblastos oculares em modelos *in vitro*. (Batterbury, Tebbs, Rhodes, & Grierson, 2002) Estes efeitos serão explicados com mais detalhe no capítulo 5.

Os extratos solúveis do cogumelo branco conseguem ainda dificultar a proliferação celular no cancro da mama *in vitro*. Uma vez que a produção de estrogénios *in situ* é um factor importante na proliferação do cancro da mama, estes extractos suprimem a actividade da aromatase, enzima esta importante na formação do estrogénio a partir dos androgénios. Extractos deste cogumelo noutros estados de maturação também têm efeitos inibidores a nível da enzima mencionada. (Grube, Eng, Kao, Kwon, & Chen, 2001; Patel & Goyal, 2012).

A sua composição elevada em fibra, antioxidantes como a vitamina C, D, B12, folatos e polifenóis pode estar na raiz dos seus aparentes efeitos na doença cardiovascular e diabetes. Neste sentido, Jeong et al., (2010) demonstrou que o pó de *A. bisporus* (cogumelo branco) seco parece diminuir os níveis de colesterol total, LDL, e triglícerídeos, assim como aumentar os níveis de HDL no plasma em ratos com o colesterol elevado. Este pó teve também efeitos hipoglicémicos em ratos diabéticos que poderão ser explicados pelo facto de a ingestão do mesmo diminuir o seu consumo alimentar, e por consequência, os níveis de glicémia. Por outro lado, também poderá ter provocado este efeito, devido às lectinas activarem a secreção de insulina nos ilhéus de Langerhans dos ratos, como já havia sido demonstrado por Ewart, Kornfeld e Kipnis (1975). À semelhança do que acontece com outros cogumelos, o alto teor em fibra também poderá ser um coadjuvante neste efeito hipoglicémico nos ratos diabéticos, actuando como uma barreira às enzimas digestivas. (Jeong et al., 2010). Outra explicação para os efeitos hipoglicémicos e de redução dos níveis de colesterol nestes ratos, também poderá estar relacionada com a ingestão de fibra proveniente do *Agaricus bisporus* originar ácidos gordos de cadeia curta, com principal destaque para o propionato, o qual tem efeitos de redução da colesterolemia. (Fukushima et al., 2000)

A quitina é um dos principais componentes do exoesqueleto dos insectos e crustáceos, no entanto também se encontra presente no exoesqueleto celular dos fungos em conjunto com os  $\beta$ -glucanos. Outro estudo utilizando uma forma de quitina extraída do exoesqueleto do cogumelo *Agaricus bisporus* sugeriu que a mesma favorecia a diminuição da absorção de lípidos no trato gastrointestinal de ratinhos obesos. Este estudo parece também indicar que a quitina poderá diminuir a massa gorda e deposição ectópica de gordura no fígado e músculos. (Neyrinck et al., 2009). Deste modo pode-se inferir que os efeitos de redução do colesterol deste cogumelo possam estar relacionados não só com o seu teor em fibra, como também com a presença de quitina.

Para além da ABL, os  $\alpha$ -glucanos deste cogumelo parecem apresentar propriedades imunomoduladoras. Neste âmbito, Volman, Mensink, van Griensven e Plat (2010) demonstraram que o consumo de sumo de frutas enriquecido com 5g de  $\alpha$ -glucanos por dia induzia a produção de TNF- $\alpha$  *in vivo* em 69%, numa amostra de pessoas com hipercolesterémia moderada.

Outra propriedade interessante deste cogumelo é a sua acção antimicrobiana, presente também noutros cogumelos. Por exemplo, o seu extracto metanólico demonstrou ter uma concentração mínima inibitória (CIM) de 5 $\mu$ g/mL contra o *Bacillus subtilis*, um valor mais baixo do que a ampicilina utilizada como controlo, que apresentava uma CIM de 12 $\mu$ g/mL. (Barros, Cruz, Baptista, Estevinho, & Ferreira, 2008)

Área de actuação	Extracto/substâncias	Efeito	
<b>Imunológica e antitumoral</b>	ABL	Activação do TNF- $\alpha$ e NO <i>in vitro</i>	(H. H. Chang et al., 2007)
		Inibição da proliferação de células humanas de carcinoma colorrectal, cancro da mama e fibroblasto mamário de rato	(L. Yu et al., 1993)
	Extractos solúveis em água	Inibição da proliferação de células de cancro da mama <i>in vitro</i>	(Grube et al., 2001; Patel & Goyal, 2012)
	$\alpha$ -glucanos + sumo de fruta	Aumento do TNF- $\alpha$ <i>in vitro</i>	(Volman et al., 2010)

<b>Colesterol e metabolismo lipídico</b>	Pó de <i>A. bisporus</i> (cogumelo branco)	Decréscimo do colesterol total, LDL e TG e aumento do HDL em ratos	(Jeong et al., 2010)
	Quitina	Menor absorção de lípidos, diminuição da massa gorda e menor deposição de gordura nos músculos e fígado	(Neyrinck et al., 2009)
<b>Diabetes</b>	Pó de <i>A. bisporus</i> (cogumelo branco)	Efeitos hipoglicémicos	(Jeong et al., 2010)
<b>Cicatrização</b>	ABL	Modulação da cicatrização ocular pós-trabaculotomia	(Batterbury et al., 2002)
<b>Antimicrobiano</b>	Extracto metanólico	CIM mais baixa que a da ampicilina no <i>Bacillus subtilis</i>	(Barros et al., 2008)

**Tabela 1-** Resumo das propriedades do cogumelo *Agaricus bisporus*

### 3.2.2- *Lentinula edodes*

O *Lentinula edodes* pertence ao filo Basidiomycota, à classe dos Basidiomicetos, à ordem dos Agaricales, à família Agaricaceae e por último, ao género *Lentinus*. (Bisen, Baghel, Sanodiya, Thakur, & Prasad, 2010)

Este cogumelo é o segundo mais cultivado a seguir ao *Agaricus bisporus*. É conhecido por cogumelo Shiitake e é bastante estudado pelas suas propriedades farmacológicas. Este nome deriva do facto de se associar à árvore *shii*, e por sua vez *take* significa cogumelo em japonês. Como o Japão era o principal produtor deste cogumelo, ficou internacionalmente conhecido por este nome. Outras árvores às quais se associa são a amoreira, o carvalho e a castanheira entre outras, preferindo um clima quente e húmido. (Coates et al., 2010)



**Figura 3-** *Lentinula edodes* em torno de um tronco de carvalho (Adaptado de Smith et al., 2002)

Este cogumelo é originário do Japão, China e outros países asiáticos. (Coates et al., 2010).

O seu cultivo data à dinastia Sung (960-1127 DC) da China, e a sua utilização em pós na medicina chinesa , quer na forma seca, quer na forma crua é bastante notória, sendo que inúmeras propriedades medicinais já lhe eram atribuídas mesmo antes dessa dinastia. (Miles & Chang, 2004)

A sua reprodução é feita através dos basidiosporos. A sua libertação dá origem à hifa, que é posteriormente envolvida por uma parede celular composta por quitina e glucanos. A hifa dá origem ao micélio (estrutura vegetativa), que vai ser responsável pela captura dos nutrientes e dá origem ao corpo frutificado. (Bisen et al., 2010).

Nutricionalmente são bastante completos, contendo uma grande percentagem de água, hidratos de carbono, lípidos, vitaminas e minerais. É o cogumelo que contém uma maior quantidade de vitamina D2, formada após a exposição à radiação UV. Apresenta uma quantidade considerável de vitaminas B1, B2, B12. (Bisen et al., 2010).

Uma vez que a deficiência em vitamina D provoca raquitismo e osteoporose e que esta é mais rica em cogumelos irradiados com luz UV. Verificou-se que a suplementação com estes cogumelos tinha efeitos positivos na mineralização óssea ao estimular a produção de genes responsáveis pela absorção de cálcio no duodeno e rins. (Byun, Yoon, Lee, Choi, e Jeung 2009)

Têm sido estudadas algumas propriedades dos cogumelos Shiitake relativamente aos seus efeitos na diminuição dos níveis de colesterol, fosfolípidos no plasma e alterações no metabolismo dos fosfolípidos. (Guillamón et al., 2010).

Outra propriedade destes cogumelos com bastante interesse, é a sua acção microbiana eficaz tanto contra bactérias Gram + como Gram - . (Alves et al., 2012; Hearst et al., 2009). Um estudo revelou que as substâncias antimicrobianas de cogumelos *Lentinula edodes* secos demonstraram actividade contra bactérias do tipo: *Streptococcus* spp., *Actinomyces* spp., *Lactobacillus* spp., *Prevotella* spp., and *Porphyromonas* spp. (Hirasawa, Shouji, Neta, Fukushima, & Takada, 1999). Outro estudo mais recente demonstrou que extractos aquosos deste cogumelo tiveram efeitos antimicrobianos contra 85% das bactérias estudadas em comparação com o controlo positivo utilizado (ciprofloxacina), assim como extractos do cogumelo *Pleurotus ostreatus*. (Hearst et al., 2009)

Os elevados níveis de  $\beta$ -glucanos e o facto de produzir lentina conferem a este cogumelo variadas propriedades importantes, tais como: anti-tumorais e supressão celular na leucemia. (Bisen et al., 2010; Ina, Kataoka, & Ando, 2013; Manzi & Pizzoferrato, 2000; P. H K Ngai & Ng, 2003; Patel & Goyal, 2012). Um estudo revelou que extractos de *Lentinula edodes* reduzem a proliferação celular e induzem a apoptose de células tumorais sem afectar as células não tumorais num carcinoma da pele. (Gu & Belury, 2005). Outras substâncias com efeitos anti-tumorais existentes nestes cogumelos são o péptido KS-2- $\alpha$ , LEM, LAP, EP3. (Bisen et al., 2010). Em pacientes com cancro gástrico em estado avançado verificou-se uma vantagem considerável no uso da lentina em conjunção com a quimioterapia por oposição à mesma isoladamente, resultando numa maior sobrevivência dos pacientes. Esta eficácia demonstrou-se maior em doentes com metástases a nível dos gânglios linfáticos. (Oba, Kobayashi, Matsui, Koder, & Sakamoto, 2009).

O *Lentinula edodes* também apresenta propriedades antioxidantes consideráveis . (H. Smith, Doyle, & Murphy, 2015; Z. Yu, LiHua, Qian, & Yan, 2009; Zembron-Lacny, Gajewski, Naczka, & Siatkowski, 2013) assim como efeitos hipoglicemiantes.

Os efeitos da lentina serão descritos em mais pormenor no capítulo 5.

Área de actuação	Extracto/substâncias	Efeito	
<b>Imunológica e anti-tumoral</b>	Extractos de <i>Lentinula edodes</i> (lentina, KS-2- $\alpha$ , LEM, LAP, EP3)	Diminuição da proliferação tumoral, apoptose e supressão celular da leucemia	(Bisen et al., 2010; Ina et al., 2013; Manzi & Pizzoferrato, 2000; P. H K Ngai & Ng, 2003; Oba et al., 2009; Patel & Goyal, 2012)
<b>Colesterol e metabolismo lipídico</b>	Extractos de <i>Lentinula edodes</i>	Decréscimo do colesterol total, LDL, fosfolípidos plasmáticos, modificação do metabolismo plasmático dos fosfolípidos	(Guillamón et al., 2010)
<b>Ossos</b>	Ergosterol	Mineralização óssea e absorção de cálcio	(Byun et al., 2009)
<b>Antimicrobiano</b>	Extractos de <i>Lentinula edodes</i>	Acção antimicrobiana abrangente	(Alves et al., 2012; Hearst et al., 2009)
<b>Antioxidante</b>	Extractos de <i>Lentinula edodes</i> (compostos fenólicos, polissacarídeos)	Captação de radicais, efeitos quelantes e redução de iões metálicos	(H. Smith et al., 2015; Z. Yu et al., 2009; Zembron-Lacny et al., 2013)

**Tabela 2-** Resumo das propriedades do cogumelo *Lentinula edodes*

### 3.2.3- *Pleurotus ostreatus*

O *Pleurotus ostreatus* é conhecido por cogumelo ostra e cresce em camadas como se pode observar na figura 4. (J. Smith et al., 2002).



**Figura 4-** Cogumelo *Pleurotus ostreatus* (Adaptado de J. Smith et al., 2002)

Pertence ao filo Basidiomycota, classe dos Agaricomycetes, ordem Agaricales e família Pleurotaceae. (Ainsworth, 2008)

A inclusão deste cogumelo na dieta poderá ter efeitos de diminuição do colesterol, glicemia, pressão arterial e triglicéridos, como aponta um estudo que efectuou um ensaio de curta duração num número restrito de indivíduos diabéticos. (Khatun, Mahtab, Khanam, Sayeed, & Khan, 2007). Ainda, a ingestão deste cogumelo em pó durante 5 semanas contribuiu para uma melhoria no perfil lipídico de cogumelos de ratos com hipercolesterolemia induzida, não tendo porém o mesmo efeito em ratos com níveis normais de colesterol. Isto poderá indicar que os componentes destes cogumelos não actuam a nível basal no metabolismo necessário para manter as funções normais do organismo. Porém, doses maiores ou a mesma dose durante um espaço de tempo maior, poderão produzir estes efeitos em ratos com níveis normais de colesterol. (Hossain et al., 2003)

No entanto, outro estudo efectuado num pequeno grupo de indivíduos infectados com HIV e com colesterol elevado e a tomar antirretrovirais não apresentou diminuição de colesterol significativa com a ingestão de *Pleurotus ostreatus* seco. (Abrams et al., 2011)

Um  $\alpha$ -glucano de baixo peso molecular extraído deste cogumelo mostrou ter efeitos antiproliferativos e indutores da apoptose de células cancerígenas HT-29 humanas do cólon *in vitro*, tendo efeitos reguladores nas proteínas envolvidas nestes mecanismos. (Lavi, Friesem, Geresh, Hadar, & Schwartz, 2006)

O pleuran é um  $\beta$ -glucano extraído a partir do *Pleurotus ostreatus* que tem efeitos imunomoduladores, tendo diminuído a frequência de reaparecimento de infecções respiratórias em crianças com infecção respiratória recorrente. (Jesenak et al., 2013). Outro  $\beta$ -glucano isolado neste cogumelo poderá ter também um efeito de imunomodulador na artrite reumatoide. (Bauerová, Paulovicová, Mihalová, Svík, & Ponist, 2009). Para além disto, o concentrado deste cogumelo tem propriedades anti-inflamatórias pois inibe a produção de variados marcadores inflamatórios. (Jedinak, Dudhgaonkar, Wu, Simon, & Sliva, 2011)

Área de actuação	Extracto/substâncias	Efeito	
<b>Imunológica e anti-tumoral</b>	$\alpha$ -glucano de baixo peso molecular	Indução da apoptose em células cancerígenas humanas de cólon <i>in vitro</i>	(Lavi et al., 2006)
	Pleuran	Imunomodulação Menor frequência de reaparecimento de infecções respiratórias	(Jesenak et al., 2013)
	$\beta$ -glucano	Imunomodulador na artrite reumatóide	(Bauerová et al., 2009)

<b>Anti-inflamatória</b>	Concentrado de <i>Pleurotus ostreatus</i>	Inibição da produção de marcadores inflamatórios	(Jedinak et al., 2011)
<b>Colesterol</b>	Cogumelo em pó	Melhoria do perfil lipídico em ratos com colesterol elevado	(Hossain et al., 2003)

**Tabela 3-** Resumo das propriedades do cogumelo *Pleurotus ostreatus*

### 3.3 Cogumelos não comestíveis

#### 3.3.1- Ganoderma

Este género abarca numerosas espécies, sendo uma das mais estudadas o *Ganoderma lucidum*. Um dos pontos de interesse destes cogumelos é o seu teor em polissacarídeos, triterpenos, esteróis, lectinas e outras proteínas. Algumas das propriedades mais estudadas são as suas capacidades antioxidantes e microbianas.

O *Ganoderma lucidum* é uma das espécies mais importantes dentro deste género, sendo dos cogumelos cujo uso das propriedades medicinais tem mais antiguidade, datando pelo menos quatro milénios. É conhecido como cogumelo Reishi. Ainda que o coloque no subcapítulo dos cogumelos não comestíveis devido à sua elevada amargura, esta característica também o torna apreciado por diversas pessoas, sendo deste modo usado não só como produto medicinal mas também como alimento. (J. Smith et al., 2002).



**Figura 5-** Cogumelo *Ganoderma lucidum* (Retirado de “Cogumelo Ganoderma Lucidum (Reishi),” 2015)

Este cogumelo pertence ao filo Basidiomycota, classe dos Agaricomycetes, ordem Polyporales, família Ganodermataceae e por fim ao género Ganoderma. (Ainsworth, 2008)

É considerado um fungo fitopatogénico, pois tem como característica provocar o apodrecimento de madeiras. O seu uso como suplemento alimentar tem vindo a ser generalizado mundialmente, pois apresenta um vasto leque de propriedades, entre as quais, como anti-tumoral, imunomoduladora, cardiovascular, respiratória, protectora hepática e analgésica. (Miles & Chang, 2004) Os seus compostos com maior interesse terapêutico são os seus triterpenos e os seus polissacarídeos.

Nele podemos encontrar mais de 150 triterpenos, que contribuem para um vasto leque de acções (Kim & Kim, 2002). Estes triterpenos têm bastante interesse no campo da oncologia, pois induzem a apoptose de células de hepatoma *in vitro* (U. M. Chang et al., 2006; Kim & Kim, 2002; H.-L. Yang, 2005); células do cancro do pulmão (Tang, Liu, Zhao, Wei, & Zhong, 2006); células de carcinoma do cólon (Ruan & Popovich, 2012); e ainda reduzem a incidência de papilomas em ratos (Akihisa et al., 2007). Os seus triterpenos têm ainda uma demarcada função anti-inflamatória, inibindo a produção de alguns mediadores inflamatórios. (Choi et al., 2014; Dudhgaonkar, Thyagarajan, & Sliva, 2009)

Os seus polissacarídeos podem ser extraídos do corpo frutificado, cujo processo é bastante demorado, ou, como demonstrou Shi, Zhang, & Yang, (2013), utilizando o seu micélio e um meio de crescimento de resíduo de soja coalhado. Quatro polissacarídeos isolados desta forma, mostraram ter uma actividade antioxidante bastante considerável e protecção contra radicais livres. Existem várias explicações para os efeitos antioxidantes não só do cogumelo *G. lucidum*, mas também de outras espécies do género Ganoderma. Estas estendem-se à sua capacidade de captar radicais livres, poderes redutores e acção quelante em iões de ferro, entre outras acções. (Kozarski et al., 2011; W. Liu, Wang, Pang, Yao, & Gao, 2010). Outro factor determinante na sua acção antioxidante é a capacidade destes polissacarídeos em contribuir para o aumento da actividade de enzimas antioxidantes como: a superóxido dismutase (SOD), a qual cataliza a dismutação do superóxido em oxigénio e peróxido de hidrogénio; a catalase (CAT), que tem uma acção desintoxicante no peróxido de hidrogénio em moléculas inócuas para o organismo; e por último, da glutathione peroxidase (GSH-px), responsável pela manutenção de um rácio elevado de glutathione reduzida/glutathione oxidada, importante para uma redução do stress oxidativo. Este efeito antioxidante demonstrou-se favorável no tratamento de ratos com cancro do ovário (XiaoPing et al., 2009; YouGuo, ZongJi, & XiaoPing, 2009).

Embora este parâmetro dos extractos de polissacarídeos do *G. lucidum* não seja tão estudado, estes também parecem ter uma actividade anti-bacteriana moderada, surtindo efeito num espectro alargado de bactérias. Entre bactérias como o *S. epidermidis*, *S. aureus*, *B. Subtilis*, *E. Coli*, *P. Aeruginosa*, a mais sensível a estes compostos é a *Micrococcus luteus* (Skalicka-Woźniak et al., 2012).

Extractos de *G. lucidum* solúveis em água têm vindo a ser usados na medicina tradicional chinesa como agentes tumorais e imunomoduladores. (Zong, Cao, & Wang, 2012). Estas propriedades parecem estar relacionadas com uma estimulação da interleucina IL-1 $\beta$ , do TNF- $\alpha$ , da IL-6 dos macrófagos e do interferão IFN- $\gamma$  dos linfócitos T. (C.-Y. Huang et al., 2010; S. Y. Wang et al., 1997).

O *G. lucidum* apresenta também potencial no tratamento das diabetes. Alguns dos seus triterpenos inibem a actividade da aldose reductase e da  $\alpha$ -gluconidase. Esta inibição contribui para a diminuição da hiperglicemia pós-prandial. (Fatmawati, Kondo, & Shimizu, 2013; Fatmawati, Shimizu, & Kondo, 2010, 2011). Também foi extraída uma proteína, a Ling Zhi-8, a qual parece ter propriedades de imunomodulação e

actividade contra as diabetes de tipo I em ratos diabéticos não obesos. (Kino et al., 1990).

O *Ganoderma pfeifferi* é um parente do *G. lucidum* com propriedades menos estudadas, mas em todo caso promissoras. Por exemplo, alguns dos seus sesquiterpenóides e outros compostos de baixo peso molecular conferem-lhe acções microbianas, com especial enfoque na sua acção contra MRSA. É também interessante referir que alguns dos seus triterpenos promoveram uma notória acção inibitória no vírus herpes simplex. (Lindequist, Jülich, & Witt, 2015)

Área de actuação	Extracto/substâncias	Efeito	
<b>Imunológica e anti-tumoral</b>	Triterpenos do <i>G. lucidum</i>	Apoptose de células de hepatoma, de cancro do pulmão e de carcinoma do cólon	(U. M. Chang et al., 2006; Kim & Kim, 2002; Ruan & Popovich, 2012; Tang et al., 2006; H.-L. Yang, 2005)
	Extractos de <i>G. lucidum</i>	Propriedades antitumorais e imunomoduladoras	(C.-Y. Huang et al., 2010; S. Y. Wang et al., 1997)
<b>Anti-inflamatória</b>	Triterpenos do <i>G. lucidum</i>	Inibição da produção de marcadores inflamatórios	(Choi et al., 2014; Dudhgaonkar et al., 2009)
<b>Antioxidante</b>	Polissacarídeos do <i>G. lucidum</i>	Captação de radicais livres, acção quelante e redução de iões metálicos. Aumento da actividade de	(Kozarski et al., 2011; W. Liu et al., 2010)

		enzimas antioxidantes	
<b>Antimicrobiano</b>	Polissacarídeos do <i>G. lucidum</i>	Inibição da actividade da aldose redutase	(Skalicka-Woźniak et al., 2012)
<b>Diabetes</b>	Triterpenos do <i>G. lucidum</i>	Inibição da aldose redutase e da $\alpha$ - gluconidase.	(Fatmawati et al., 2013, 2010, 2011)

**Tabela 4-** Resumo das propriedades do cogumelo *Ganoderma lucidum*

### 3.3.2- Trametes

O cogumelo cujas propriedades medicinais são mais estudadas dentro deste género é o *Trametes versicolor*. Este cogumelo pertence ao filo Basidiomycota, classe dos Agaricomycetes, ordem Polyporales, família Polyporaceae. (Ainsworth, 2008)



**Figura 6-** Cogumelo *Trametes versicolor*. (Retirado de Wood & Stevens, 2014)

É também usado na medicina tradicional chinesa no tratamento para diversas doenças. Deste cogumelo foram isolados dois compostos com importantes propriedades terapêuticas: O PSK, um polissacarídeo ligado a uma proteína e o PSP, um polissacarídeo ligado a um péptido. Ambos são extraídos através de culturas do micélio deste cogumelo. (J. Smith et al., 2002)

O PSP tem vindo a ser estudado pelos seus efeitos antitumorais em ratos. Pensa-se que o seu mecanismo de acção antitumoral esteja relacionado com uma supressão do factor de crescimento endotelial vascular (VEGF), que por sua vez inibe a angiogénese. Este mecanismo de formação dos vasos sanguíneos é um factor determinante no crescimento tumoral assim como no desenvolvimento de metástases. (Ho, Konerding, Gaumann, Groth, & Liu, 2004)

O PSK tem por sua vez, também propriedades antitumorais, uma vez que a sua administração oral alternada com o fluorouracil (5-FU), aumenta a sobrevivência em pacientes com cancro do cólon após cirurgia. A sua acção está relacionada com uma estimulação da imunidade por mecanismos de captação de radicais, modulação da produção de citocinas e células envolvidas na resposta imunitária. (Ito et al., 2004).

Área de actuação	Extracto/substâncias	Efeito	
<b>Imunológica e anti-tumoral</b>	PSP	Inibição do VEGF e angiogénese	(Ho et al., 2004)
	PSK	Aumento da sobrevivência de pacientes com cancro do cólon após cirurgia	(Ito et al., 2004)

**Tabela 5-** Resumo das propriedades do cogumelo *Trametes versicolor*

## 4. Perfil nutricional de alguns cogumelos comestíveis

Os cogumelos comestíveis tanto podem ser de origem selvagem como cultivados, na maioria das vezes em ambientes controlados.

A composição nutricional dos cogumelos não é de todo uniforme entre si, ainda que algumas características sejam generalizadas. Podem ocorrer variações quantitativas e qualitativas inter e mesmo intraespécie (em regiões diferentes, por exemplo) de acordo com o tipo de cogumelo, composição do meio de cultura, período em que é efectuada a colheita e preparação dos substratos. (Barros et al., 2008; Dikeman, Bauer, Flickinger, & Fahey, 2005; Manzi, Marconi, Aguzzi, & Pizzoferrato, 2004) Por este mesmo motivo, podem-se encontrar diferenças na composição entre cogumelos selvagens e cultivados, ainda que dentro da mesma espécie. (Reis, Barros, Martins, & Ferreira, 2012) Outro factor de alteração do conteúdo nutricional dos cogumelos, nomeadamente da sua composição em polissacarídeos são as condições em que são manuseados e os protocolos de produção seguidos. (Brauer, Kimmons, & Phillips, 2002).

De um modo geral os cogumelos são relativamente pobres gordura e contém uma quantidade considerável de fibra e hidratos de carbono. (Kalač, 2009; Manzi et al., 2004). São uma boa fonte proteica com um conteúdo satisfatório em aminoácidos. (Guillamón et al., 2010)

Quanto aos ácidos gordos, os principais são o ácido linoleico, o ácido oleico e o palmítico. (Valverde et al., 2015)

Um aminoácido que pode ser encontrado nos cogumelos é a ergotionina, enquanto que os carboidratos encontrados incluem monossacáridos associados a fibra, quitina e  $\beta$ -glucanos, os quais serão descritos em mais pormenor mais à frente. (Jo Feeney et al., 2014)

São também uma boa fonte de niacina, ácido pantoténico, cobre e riboflavina. (Jo Feeney et al., 2014).

Os cogumelos são também uma boa fonte de ferro, sendo por isso de grande importância para os vegetarianos para que possam ter o ferro necessário na dieta. Quanto ao *Agaricus bisporus*, ainda que tenha uma quantidade de ferro considerável, apresenta menores quantidades quando comparado com outros dois cogumelos do mesmo género, o *Agaricus bitorquis* e o *Agaricus essetei*, sendo o primeiro o mais rico neste mineral. (Öztürk et al., 2011)

Os cogumelos comestíveis frescos apresentam uma elevada composição aquosa sendo deste modo a sua matéria seca bastante reduzida. Esta hidratação dos cogumelos traduz-se assim numa elevada actividade aquosa, sendo esta a causa do seu reduzido prazo de validade (geralmente 10 a 14 dias). (Guillamón et al., 2010; Kalač, 2009; Reis et al., 2012) A sua elevada composição aquosa torna os cogumelos energeticamente pouco densos, podendo reduzir a densidade energética da refeição, quando usados como substitutos de outros alimentos com um maior teor energético. (Jo Feeney et al., 2014). Ao serem cozinhados a sua matéria seca aumenta, pois ocorrem perdas aquosas e as suas propriedades podem ser alteradas. Os efeitos são variáveis consoante a espécie. Por exemplo nos cogumelos Portobello (*Agaricus bisporus*) o seu peso diminui em cerca de 30% ao serem colocados em água em ebulição durante 10 minutos. (Kalač, 2009; Manzi et al., 2004)

<b>Cogumelo</b>	<b>Água (g)</b>	<b>Valor Energético (kcal)</b>	<b>Proteína (g)</b>	<b>Lípidos (g)</b>	<b>Hidratos de Carbono</b>	<b>Fibra (g)</b>	<b>Açúcares (g)</b>
<i>Agaricus bisporus</i> (branco) salteados	91,10	26	3,58	0,33	4,04	1,8	0,0
<i>Agaricus bisporus</i> (portobello) grelhado	90,66	29	3,28	0,58	4,44	2,2	2,26
<i>Lentinula edodes</i> (shiitake) salteado	87,74	39	3,45	0,35	7,68	3,6	0,3
<i>Pleurotus ostreatus</i> (ostra) salteados	89,18	33	3,31	0,41	6,09	2,3	1,11

**Tabela 6-** Composição e valores nutricionais de cogumelos comestíveis cozinhados de diferentes modos (Adaptado de base de dados da USDA)

Os cogumelos são uma fonte subestimada de vitamina D<sub>2</sub> pois contém ergosterol que ao ser exposto à radiação UV é convertido em ergocalciferol, ou seja vitamina D<sub>2</sub>. (Kalaras, Beelman, & Elias, 2012; Phillips & Rasor, 2013; Simon, Phillips, Horst, & Munro, 2011). Este estímulo de produção de vitamina D<sub>2</sub> tem vindo a ser incorporado pelos produtores de cogumelos. (Simon et al., 2011).

Um estudo verificou que os cogumelos *Agaricus bisporus* fatiados, quando expostos à luz solar durante 15 minutos ou mais, a sua quantidade de vitamina D aumentava significativamente. Este efeito verificou-se mesmo em dias nublados e condições de exposição solar menos ideais. Sugere-se assim que o próprio consumidor possa utilizar esta técnica para aumentar o consumo de vitamina D na sua dieta. (Phillips & Rasor, 2013).

A conversão de ergocalciferol em vitamina D<sub>2</sub> pode ser também bastante estimulada com o recurso a lâmpadas de radiação UVB, alcançando valores elevados. Segundo Simon et al. (2011) a exposição de *Agaricus bisporus* antes do fatiamento com radiação UVB promove quantidades de vitamina D<sub>2</sub> que representam 162% da dose diária recomendada. Anteriormente, em Inglaterra foi registado um caso de um indiano de 30 anos estritamente vegetariano que tinha sido diagnosticado com deficiência de vitamina D. Em vez de optar pelo tratamento farmacológico, submeteu diariamente cerca de 200mg de *Agaricus bisporus* a uma lâmpada de UVB antes de os cozinhar. Consumiu os mesmos durante 3 meses correspondentes ao Inverno, afirmando não ter feito qualquer outra alteração no seu estilo de vida. Quando repetiu as análises, os níveis séricos de vitamina D, tinham aumentado em 129%. (Ozzard, Hear, Morrison, & Hoskin, 2008).

Outro estudo comparou os efeitos da suplementação com vitamina D proveniente de pó de cogumelo Portobello versus placebo em estudantes atletas durante 6 semanas no Inverno. Houve de facto um aumento significativo da vitamina D<sub>2</sub> sérica nestes indivíduos, não havendo porém alteração do funcionamento e resistência muscular ao exercício. (Shanely et al., 2014)

Tendo em conta que a deficiência em vitamina D poderá estar associada a doenças como diabetes, cancro, desmineralização óssea, entre outras patologias (Chiu, Chu, Go, & Saad, 2004; Park et al., 2007), estratégias como estas, poderão assumir alguma relevância preventiva.

O *Lentinula edodes* é considerado o cogumelo que apresenta a maior quantidade de vitamina D. (Bisen et al., 2010; Mattila, Suonpaa, & Vieno Piironen, 2000)

Quanto à composição em selênio, quase 190 espécies de cogumelos comestíveis analisados, são pobres neste aspecto. No entanto os cogumelos do género *Boletus spp.* são cogumelos selvagens comestíveis que podem ser considerados relativamente ricos neste elemento. (Falandysz, 2008)

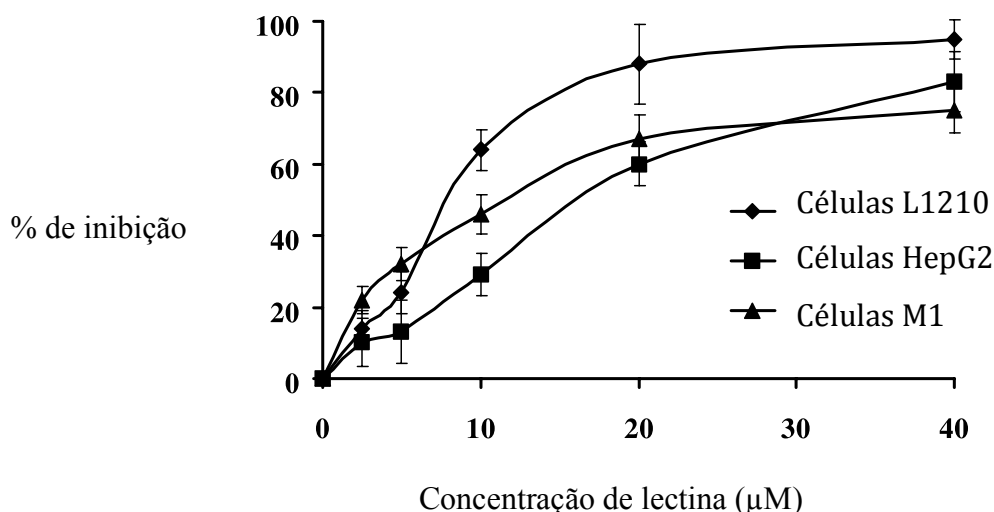
Substâncias presentes nos cogumelos tais como a quitina, hemicelulose, e glucanos tornam-nos também bons candidatos ao uso como prebióticos. (Aida, Shuhaimi, Yazid, & Maaruf, 2009)

## 5. Alguns compostos provenientes de cogumelos com aplicação biomédica

### 5.1- Lectinas

As lectinas são proteínas capazes de reconhecer e unir-se com especificidade e afinidade a determinados oligossacarídeos. Podem ser encontradas nos mais variados organismos, desde vegetais, animais, bactérias e fungos. Em laboratório são úteis no estudo da constituição das superfícies celulares. (Blanco & Blanco, 2011) *In vivo* a sua alta especificidade e afinidade para com domínios específicos dos hidratos de carbono fazem com que sejam parte importante de processos de reconhecimento, sinalização e adesão celular. Nos vertebrados os marcadores dos oligossacarídeos reconhecidos pelas lectinas vão gerir o ritmo de degradação de algumas hormonas peptídicas, proteínas circulantes e células sanguíneas. (Nelson & Cox, 2013)

Uma lectina com 18 kDa, isolada através do extracto do micélio do cogumelo *Ganoderma capense*, demonstrou ter actividade mitogénica mais potente que a Concanavalina A, uma lectina com actividade proliferativa dos linfócitos T proveniente do feijão *Canavalia ensiformis*. Deste modo, esta lectina para além de apresentar actividade mitótica em esplenócitos de rato tem também uma acção antiproliferativa nas células L1210 e M1 da leucemia, assim como em células HepG2 de carcinoma hepatocelular como se pode verificar no gráfico da figura 7. Uma das explicações para o acentuado efeito mitogénico nos esplenócitos de rato. pode ser o facto de a sua sequência de aminoácidos N terminais, ter ligeiras semelhanças quando comparadas com as proteínas imunomodulatórias e lectinas de outros cogumelos, como o *Flammulina velutipes*, o *Ganoderma lucidum* e a hemaglutinina do feijão *Phaseolus vulgaris*. Outra característica notável desta lectina, é a sua termoestabilidade elevada e maior que as lectinas de outras espécies de cogumelos. Note-se que a sua actividade biológica se mantém após 1 hora de aquecimento a 100°C. (Ngai & Ng, 2004) Para além desta, também a lectina isolada através do corpo frutífero do *Flammulina velutipes* demonstrou ter uma acção antiproliferativa nas células L1210 da leucemia. (Ng, Ngai, & Xia, 2006)



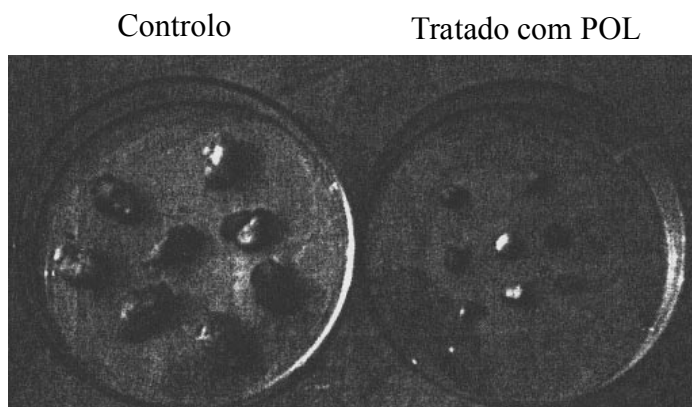
**Figura 7-** Atividade antiproliferativa expressa na porcentagem de inibição das células L1210, HepG2 e M1 vs concentração de lectina do *Ganoderma capense*. Os efeitos inibitórios nas células L120 foram mais acentuados que nas células M1. As células HepG2 demonstraram menos sensibilidade à lectina que as células M1. (Retirado de Ngai & Ng, 2004).

Esta lectina do *Ganoderma capense* é distinta das lectinas isoladas no corpo frutífero do *Ganoderma lucidum* (GLL). (Thakur, Pal, Ahmad, & Khan, 2007; Thakur, Rana, Lakhanpal, Ahmad, & Khan, 2007) A análise das sequências de aminoácidos das lectinas e demais proteínas é importante pois permite inferir quanto às regiões responsáveis pelos diferentes efeitos terapêuticos das mesmas. Nesta lectina estudada por Thakur et al., (2007) os aminoácidos triptofano e lisina parecem estar envolvidos na sua propriedade de ligação aos açúcares. Anteriormente Kawagishi et al. (1997) tinha isolado duas lectinas no *Ganoderma lucidum* - a lectina M do *Ganoderma lucidum* (GLL-M) com 18 kDa e purificada através do micélio e a lectina F (GLL-F) isolada através do corpo frutificado com 12 kDa – cujas características apontavam para possíveis efeitos terapêuticos.

No cogumelo *Lentinula edodes* foi também isolada uma lectina, a qual é monomérica e tem uma massa molecular de 43 kDa. Esta lectina apresentou efeitos mitogênicos em linfócitos do baço de ratos e de humanos. (Moon, Chung, & Jeune, 1995; Wang, Ng, & Ooi, 1999) Outra lectina que também parece ter propriedades de estimulação dos linfócitos foi isolada através do micélio e corpo frutífero do cogumelo *Volvariella volvacea* (She, Ng, & Liu, 1998)

Conrad & Rüdiger (1994) isolaram e purificaram uma lectina do cogumelo *Pleurotus ostreatus* (POL). Esta lectina demonstrou ter potencialidades anti-tumorais

em ratinhos com sarcoma S-180 e hepatoma H-22, tendo prolongado a sua sobrevivência e reduzido o seu peso corporal após 20 dias de injeção com 1,5 mg de POL por kg de peso corporal por dia. Na figura 8 pode-se observar a redução do tamanho do sarcoma S-180, tendo os efeitos sido semelhantes no hepatoma H-22. (H. Wang, Gao, & Ng, 2000)



**Figura 8-** Sarcomas controlo (à esquerda) e sarcomas tratados com POL (à direita) ao fim de 20 dias. (Retirado de H. Wang, Gao, & Ng, 2000)

Outra potencialidade interessante da POL é a sua capacidade de aumentar a imunogenicidade da vacina de DNA contra o vírus da hepatite B (HBV) em ratos. Estas vacinas consistem em plasmídeos que ao conterem genes que codificam os antígenos pretendidos, vão provocar respostas imunológicas celulares e humorais. Desta forma, constituem uma estratégia promissora no combate a este vírus. No entanto nem sempre estas vacinas provocam reações imunológicas suficientemente fortes por si só. A POL como coadjuvante desta vacina provocou um aumento dos níveis de anticorpos da proteína de superfície do HBV e diminuiu os níveis de antígenos de superfície do HBV nos ratos ao induzir a acção dos linfócitos T *helper* Th2 e dos linfócitos T citotóxicos Tc1. (Gao et al., 2013)

A lectina do *Agaricus bisporus* (ABL) tem demonstrado eficácia contra a proliferação de variados tipos de células com particular destaque para células oculares e cancerígenas. Também demonstrou a sua utilidade na modelação da cicatrização das feridas na zona abaixo da conjuntiva após a cirurgia ao glaucoma.

A ABL apresentou a capacidade de inibir a proliferação de células de carcinoma colorrectal humanas HT29, células de cancro da mama humana MCF-7 e células de

fibroblasto mamário Rama-27 de forma dose-dependente, mesmo quando estimuladas por factores de crescimento. (L. Yu et al., 1993) . É interessante notar que a lectina do amendoim e a ABL têm o mesmo local de ligação no antigénio Thomsen-Friedenreich, o qual é expresso nas células cancerígenas. No entanto, enquanto o primeiro tem um efeito mitogénico em células normais e células cancerígenas epiteliais do cólon, a ABL tem o efeito oposto, inibindo a sua proliferação. Este efeito é reversível.

Mais tarde foi também verificado que a ABL é também um inibidor reversível da proliferação dos fibroblastos oculares e contracção da rede de colagénio *in vitro* sem ser porém citotóxico. Esta propriedade diferencia a ABL de outras lectinas estudadas e pode torna-la um agente promissor de modificação da cicatrização e por isso um potencial adjuvante na cirurgia trabeculotomia do glaucoma. Este controlo da cicatrização no ponto certo nesta cirurgia é importante, pois um excesso de cicatrização vai provocar uma fibrose oclusiva, a qual vai ocupar o espaço debaixo da conjuntiva e como tal impedir o controlo adequado da pressão intraocular. Por outro lado, uma cicatrização insuficiente pode provocar um excesso de drenagem e de hipotonia, os quais podem levar à cegueira. Ao se adicionar soro às células tratadas com ABL verificou-se que a ABL se libertava da mesma. A reversibilidade do efeito pode estar relacionada com uma possível estimulação das actividades celulares anteriormente inibidas pela ABL. Deste modo a ABL poderia contribuir para a redução da cicatrização durante a cirurgia e no caso de redução excessiva, esta é reversível. No entanto, também parece significar que a ABL pode ser utilizada para suspender a cicatrização numa fase em que esta já é considerada excessiva. (Batterbury et al., 2002)

A ABL e a proteína imunológica do cogumelo *Auricularia polytricha* (APP) extraídas a partir do corpo frutífero destes cogumelos, estimulam os macrófagos a produzir TNF- $\alpha$  e NO por células RAW264.7 *in vitro*. Estas duas proteínas têm bastante resistência aos métodos de processamento tradicionais da indústria alimentar, mantendo níveis elevados de actividade, mesmo quando submetidos a estes. A estimulação da produção de TNF- $\alpha$  permaneceu em 77,4% para a ABL e 80,7% para a APP após passarem pela autoclave em 121 °C durante 15 minutos, enquanto que processos de congelamento a -80°C durante 24 horas e quando expostos à ebulição a 100 °C durante 30 minutos, não reduziu a sua actividade na produção de TNF- $\alpha$  e óxido nítrico. Por outro lado, o uso de tampões de pH 2 e pH13 apenas resultou numa redução insignificante na produção de TNF- $\alpha$  e NO induzidas por estas proteínas. Quando sujeitas a desidratação em vácuo, a ABL manteve 96,5% da sua actividade de

estimulação de TNF- $\alpha$ , enquanto que a APP reteve 85,6% da sua actividade. Esta estabilidade poderá estar relacionada com a estrutura conformacional que influencia a estabilidade das lectinas. Por exemplo, uma alteração de pH é suficientemente forte para quebrar as ligações não covalentes entre dois dímeros de lectina, mas não consegue quebrar as ligações de hidrogénio entre as folhas  $\beta$  contínuas destas proteínas. A resistência a estes procedimentos poderá apontar para o uso destas lectinas como estimulantes imunitários, tanto a nível alimentar como a nível farmacêutico. (H. H. Chang et al., 2007)

<b>Lectina</b>	<b>Efeitos</b>	
<b><i>Ganoderma capense</i> (18 kDa)</b>	Actividade mitogénica em esplenócitos. Acção antiproliferativa na leucemia e carcinoma hepatocelular	(P. H. K. Ngai & Ng, 2004)
<b><i>Ganoderma lucidum</i> (GLL-F 12 kDa; GLL-M 18kDa)</b>	Possíveis efeitos terapêuticos	(Hirokazu Kawagishi et al., 1997)
<b><i>Flammulina velutipes</i> (12 kDa)</b>	Antiproliferativa nas células L1210 da leucemia	(Ng et al., 2006)
<b><i>Lentinula edodes</i> (43 kDa)</b>	Actividade mitogénica em ratos e humanos	(Moon et al., 1995; H. X. Wang et al., 1999)
<b><i>Volvariella volvacea</i> (32 kDa)</b>	Estimulação dos linfócitos e actividade imunomoduladora	(She et al., 1998)
<b><i>Pleurotus ostreatus</i> (subunidades de 40 e 41 kDa)</b>	Actividade antitumoral em ratos com sarcoma S-180 e hepatoma H-22- Aumento da capacidade imunitária da vacina do HBV	(H. Wang et al., 2000)
<b><i>Agaricus bisporus</i> (ABL)</b>	Antiproliferativa em diversos tipos de células cancerígenas. Modulação	(Batterbury et al., 2002; H. H. Chang et al., 2007; L. Yu et al., 1993)

	da cicatrização na trabeculolomia. Estimulação imunitária.	
--	--	--

Tabela 7- Algumas lectinas e seus efeitos

## 5.2- Lentina

A lentina é um polissacarídeo  $\beta$ -glucano isolado a partir do cogumelo *Lentinula edodes*. É um  $\beta$ -(1-3)-D-glucano com dois ramos de (1-6)- $\beta$ -glucopiranosose por cada cinco ligações lineares de (1-3)- $\beta$ -glucopiranosose . (Saito, Ohki, & Sasaki, 1979; Saito, Ohki, Takasuka, & Sasaki, 1977; Sasaki & Takasuka, 1976) . A estrutura da unidade que se repete ao longo deste polissacarídeo pode ser observada na figura 9.

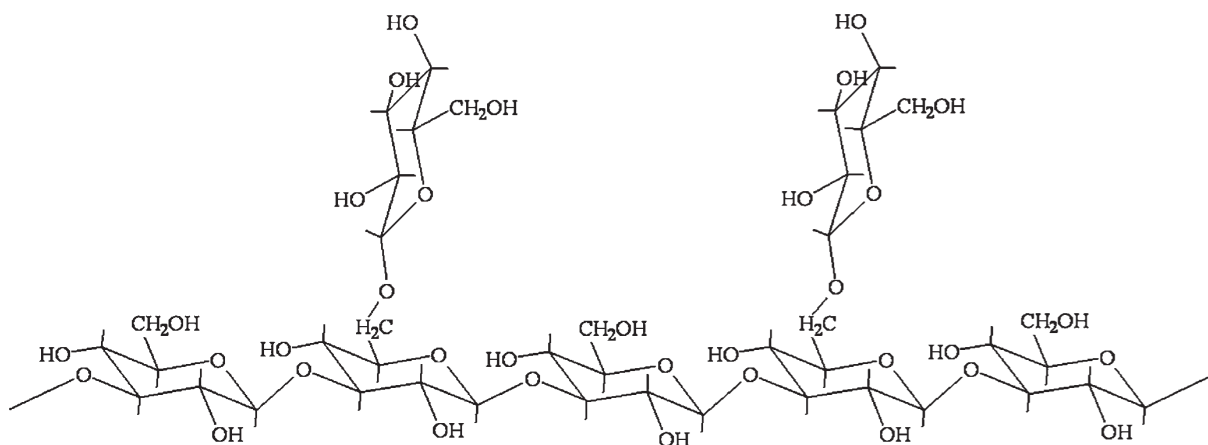


Figura 9- Unidade repetida de lentina. (Retirado de Zhang, Xu, & Zhang, 2008)

Uma das propriedades da lentina mais conhecida e estudada é a sua acção anticancerígena, estudada pela primeira vez por Chihara, Maeda, Arai, & Fukuoka, (1970) e Chihara, Maeda, Hamuro, Sasaki, & Fukuoka (1969), tendo nestes estudos sido demonstrada a sua capacidade de inibir o crescimento de células cancerígenas em ratos implantados com sarcoma 180. Um dos pontos chave da acção da lentina parece ser a sua conformação em tripla hélice e o seu peso moléculas moderado.

Por vezes a lentina tem de ser submetida a modificações químicas de modo a melhorar as suas acções. Neste âmbito, o efeito da lentina sulfatada na resposta imunitária ao vírus da doença de Newcastle, quando usada como coadjuvante da vacina

foi estudado. A doença de Newcastle é uma patologia que afecta as aves e que é transmissível ao ser humano. Por isso é importante descobrir uma metodologia eficaz no controlo destas doenças.

A sulfatação de polissacárideos confere-lhes uma actividade biológica mais acentuada, como por exemplo uma maior acção antiviral, antitumoral, anticoagulante ou imune. Neste estudo foi verificado que a lentina sulfatada estimulou os linfócitos e aumentou a quantidade de anticorpos no soro das galinhas em maior quantidade do que a vacina sem lentina e a vacina com lentina não modificada. (Guo et al., 2009). Anteriormente também foi verificado que a lentina sulfatada pode ter uma forte acção contra o HIV, induzindo uma inibição da replicação viral assim como da fusão celular. (Yoshida et al., 1988)

A lentina também tem vindo a ser estudada na área de oncologia como adjuvante de outros tratamentos mais convencionais, como por exemplo a quimioterapia e a cirurgia oncológica, sendo que o seu uso concomitantemente com a quimioterapia convencional mostrou aumentar a sobrevivência dos pacientes com cancro gástrico avançado, quando comparado com os pacientes tratados apenas com quimioterapia. (Taguchi et al., 1985) Outro exemplo foi que em ratos com fibrossarcoma, o seu tratamento pré-operatório com lentina ou com interleucina 2 (IL-2) separadamente, fez com que ocorresse uma redução das colónias celulares das metáteses de 71% e 28% respectivamente. No entanto, o uso concomitante das duas provocou um efeito sinérgico tendo ocorrido uma redução de 85%. Já no caso do tratamento em pós-operatório, houve também uma redução das colónias, neste caso de 71%. No entanto, neste caso não houve um prolongamento significativo da sobrevivência destes ratos nem a cura completa em nenhum deles. Estes efeitos são mediados pelo hospedeiro e a lentina contribuiu para um aumento da resposta das células imunológicas e significam que o uso da lentina em combinação com IL-2 poderá ter efeitos na evolução das metástases e sobrevivência dos pacientes oncológicos. (Hamuro, Takatsuki, Suga, Kikuchi, & Suzuki, 1994)

Outro exemplo das propriedades imunológicas da lentina ocorreu num estudo efectuado em 25 doentes que foram submetidos a um *bypass* da artéria coronária, nos quais foram feitas medições quantitativas pré e pós-operatórias dos glóbulos brancos, percentagem de linfócitos, subgrupos de linfócitos e actividade das células *natural killer* (NK). Este tipo de cirurgias compromete a homeostasia do sistema imunitário. Ainda que não tenha ocorrido recuperação completa e total das funções imunitárias, a

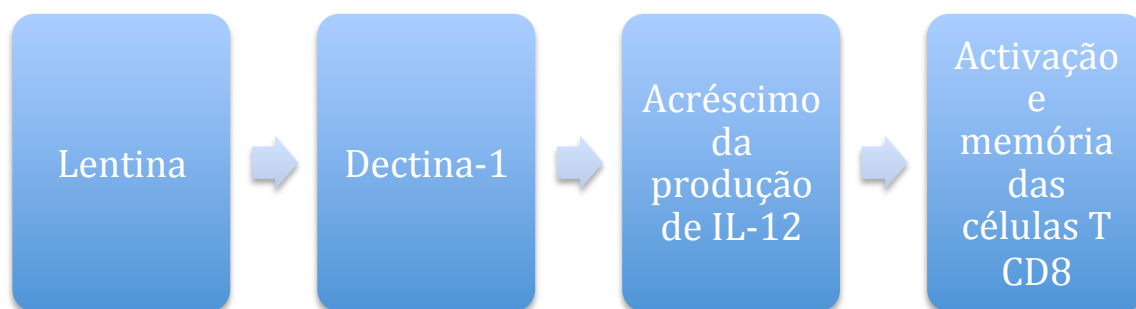
administração de lentina no pré-operatório provocou melhorias rápidas na recuperação das células *helper* CD4+ assim como no comprometimento da actividade das células NK quando comparados com o grupo de controlo não tratado com este  $\beta$ -glucano. (Hamano et al., 1999)

A administração de lentina pela via intranasal em ratos também parece ter efeitos favoráveis na estimulação da resposta celular imunitária no tracto respiratório. (Markova, Kussovski, Radoucheva, Dilova, & Georgieva, 2002) Por outro lado, quando injectada na cavidade intraperitoneal de ratos infectados com *Mycobacterium tuberculosis*, a lentina também exerce uma função imunitária protectora no que toca à infecção com esta bactéria. *In vitro* ocorre uma estimulação dos macrófagos nos modelos celulares da cavidade peritoneal. *In vivo* a administração de lentina pré-infecção vai mobilizar as defesas do organismo e diminuir a infecção bacteriana, como foi demonstrado pela redução mais rápida da temperatura corporal nestes ratos, assim como alterações histomorfológicas no baço e no fígado que indicam uma estimulação da produção linfática, assim como redução das CFU de *Mycobacterium tuberculosis* no baço e fígado dos ratos submetidos à lentina. À partida estes efeitos de estimulação das células imunitárias estarão relacionados com a sua capacidade em se ligar a monocitos e macrófagos e activá-los através de mecanismos mediados pelos receptores. (Markova et al., 2003)

A BCG para além de ser utilizada como vacina contra a tuberculose, é também utilizada como imunomodulador em oncologia, provocando reacções inflamatórias no local. Quando administrada em conjunção com a lentina, esta última também por via intranasal, estimula o sistema imunitário, activando os macrófagos alveolares e estimulando reacções imunitárias nos pulmões e nódulos linfáticos de porquinhos da Índia. Adicionalmente, a administração concomitante de ambas reduz também os efeitos inflamatórios indesejados no sistema reticuloendotelial e aumentaram a *clearance* da BCG. Esta activação dos macrófagos surge também acompanhada de um aumento da produção de nitrito e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, assim como uma actividade antibacteriana contra as bactérias *S. aureus* e *M. tuberculosis in vitro*. Estes efeitos poderão indicar as potencialidades do uso da lentina em terapia de combinação com a BCG ou como adjuvante da BCG, especialmente em pacientes de alto risco, como por exemplo imunodeprimidos. (Drandarska, Kussovski, Nikolaeva, & Markova, 2005)

Para além das bactérias referidas anteriormente, o uso de lentina como imunostimulante estende-se também ao combate à infecção com *Listeria*

*monocytogenes* em ratos. *In vitro* o uso de lentina no pré-tratamento de macrófagos e células dendríticas da medula óssea aumentou a produção de TNF- $\alpha$  e IL-12 após a infecção com a bactéria. Tal como anteriormente referido, os níveis de NO aumentaram, assim como a citotoxicidade contra a *Listeria monocytogenes*. Já *in vivo*, o pré-tratamento de ratos com lentina para além de aumentar as concentrações de TNF- $\alpha$  e IL-12 como ocorreu *in vitro*, também elevou a concentração de IFN- $\gamma$  assim como o número de células citotóxicas T CD8 específicas para a *Listeria monocytogenes*. Como nos outros exemplos apresentados, a lentina estimula os macrófagos a produzirem as citocinas necessárias para a resposta imunitária. Adicionalmente, neste caso como no caso do *Mycobacterium tuberculosis* já mencionada, potencia uma resposta imunitária específica do organismo contra o agente patogénico em questão. As células dendríticas são fundamentais nestas reacções imunitárias, pois vão induzir a resposta específica contra a *L. monocytogenes* por parte das células T. Ao entrarem em contacto com os antígenos do agente patogénico, as células dendríticas expressam moléculas como a CD80 e a CD86 e vão produzir variadas citocinas que fomentam a resposta das células T. A IL-12 é um factor fundamental para activação, estabelecimento da memória e expansão das células T CD8. (Kupfahl, Geginat, & Hof, 2006) Um dos mecanismos sugeridos para esta acção da lentina será o facto de as células dendríticas expressarem dectina-1, que é considerado o principal receptor dos  $\beta$ -glucanos. Esta ligação lentina-dectina-1 nas células dendríticas poderá ser a responsável por este aumento da produção de IL-12 e conseqüentemente a tal resposta específica ao agente patogénico, sendo que este receptor dectina-1 surge como o mediador principal dos efeitos da maioria dos  $\beta$ -glucanos. (Brown et al., 2003) A proliferação das células T também poderá ser provocada por uma ligação directa da lentina a estas células, uma vez que algumas células T CD8+ expressam a dectina-1. (Taylor et al., 2002) No entanto é importante notar que *in vitro*, a lentina não surtiu efeitos significativos na lise das células alvo mediadas por estas células T CD8, nem na apresentação dos antígenos efectuada pelos macrófagos. Por outras palavras, a lentina não parece efectuar o reconhecimento dos antígenos por parte das células T CD8, nem o seu potencial citotóxico. Também é importante notar que a IL-12 potencia a secreção de IFN- $\gamma$  que por sua vez estimula a activação das células T, assim como a sua acção citotóxica na bactéria. (Kupfahl et al., 2006)



**Figura 10-** Esquema do mecanismos de acção da lentina na dectina-1

### 5.3- Esquizofilano

O *Schizophyllum commune* não é um cogumelo comestível, no entanto contém outro  $\beta$ -glucano com importância terapêutica, o esquizofilano. Este polissacarídeo é constituído por cadeias  $\beta$ -(1-3) com ramos de uma unidade de glucose ligados por ligações  $\beta$ -(1-6) a cada terceira unidade ao longo da cadeia. Este composto tem vindo a ser usado extensivamente no Japão como fármaco anti-cancerígeno, tendo eficácia nos cancros do pulmão e gástricos. (Miles & Chang, 2004)

Para além destes tipos de carcinomas, o esquizofilano avizinha-se como um importante composto a ser considerado no tratamento do cancro da mama em conjunção com o tamoxifeno e carcinomas hepáticos. Para além do seu relativo baixo preço, parece ter um efeito semelhante ao do já usado tamoxifeno na inibição do cancro da mama e na supressão das lesões hepáticas características do uso do fármaco. O mecanismo ainda é pouco conhecido e são necessários mais estudos para compreender estes efeitos. (Mansour, Daba, Baddour, El-Saadani, & Aleem, 2012)

O esquizofilano na sua forma natural já tem uma acção comprovada na estimulação da resposta imunitária e antumoral, no entanto existem formas de potenciar ainda mais esta acção, como é o caso do tratamento ultrassónico do composto. Este tratamento vai diminuir o seu peso molecular, o que vai alterar também a sua actividade biológica e fomentar uma maior produção de NO em macrófagos RAW264.7, ritmos de proliferação dos linfócitos, maior libertação de IL-2 e TNF- $\alpha$ . A IL-2 tem um papel importante na activação e diferenciação dos linfócitos T, enquanto que o TNF- $\alpha$  é fundamental para a regulação da resposta inflamatória, assim como morte e degradação das células tumorais. (Zhong et al., 2015)

#### 5.4- Terpenos e terpenóides

Os terpenos são compostos formados por unidades de cinco carbonos. Dentro destes, os triterpenóides são encontrados nos Basidiomicetos.

Os triterpenos foram isolados pela primeira vez em 1982 por Kubota, Asawa, Miura, & Mori (1982) no *Ganoderma lucidum*, o ácido ganodérico A e B, cuja fórmula molecular é  $C_{30}H_{44}O_7$ . Mais de 150 triterpenóides foram isolados nos corpos frutíferos e micélio deste cogumelo, podendo ser divididos em 10 grupos de acordo com as suas características estruturais, tais como o número de carbonos e as ligações duplas. São os compostos bioactivos com mais importância nas potencialidades biomédicas do *Ganoderma lucidum*. (Kim & Kim, 2002). A sua estrutura tem como base o lanosterol, um intermediário importante no mecanismo de biossíntese dos esteroides e triterpenos em microrganismos e animais.

Estes triterpenos são responsáveis pelas diversas propriedades do *Ganoderma lucidum*, como por exemplo a sua amargura característica, a sua capacidade citotóxica, inibição da agregação plaquetária, como anti-hipertensor, hepatoprotector, actividade anti-HIV e hipoglicemiante.

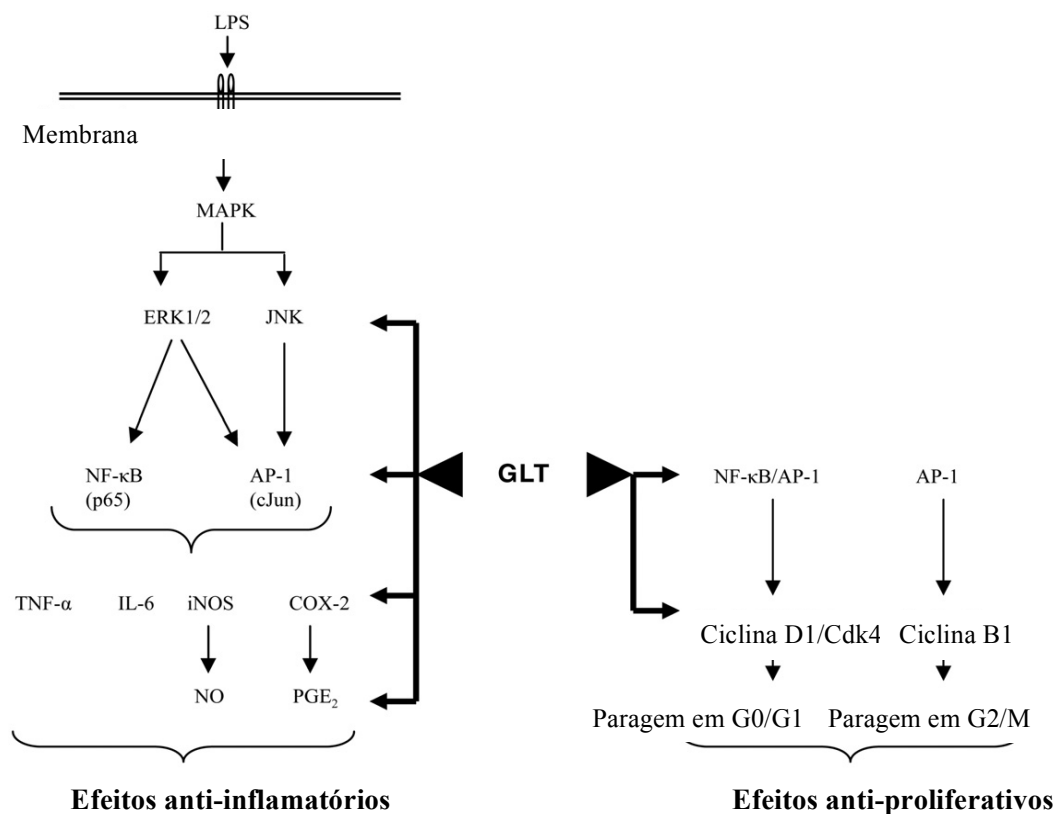
O sabor amargo do *Ganoderma lucidum* tão apreciado e que se prolonga no paladar, deve-se em parte ao seu teor em triterpenos amargos, como por exemplo os ácidos ganodérico A já referido, D, e I; os ácidos lucidénicos A, D e I, e por fim as lucidonas A e C.

Também foram identificados triterpenos com potencialidades citotóxicas e que podem apresentar citotoxicidade face a células cancerígenas, sendo que os ácidos ganodéricos Z, Y, X, W, T e V demonstraram propriedades citotóxicas em células de hepatoma *in vitro* (Kim & Kim, 2002; Miles & Chang, 2004). Para além disto, alguns ácidos ganodéricos, assim como alguns ácidos lucidénicos parecem reduzir a incidência de papilomas em ratos e actuar como anti-promotores de tumores. (Akihisa et al., 2007)

A capacidade anti-inflamatória dos triterpenos também se manifesta em macrófagos estimulados pelo antigénio do lipopolissacarídeo (LPS). O extracto de triterpenos do *G. Lucidum* (GLT) tem acções na supressão do factor TNF- $\alpha$  e IL-6, óxido nítrico (NO) e prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ) de células de rato RAW264.7 *in vitro*, estimulados pelo LPS, contribuindo assim para um decréscimo das reacções provocadas por estes marcadores inflamatórios implicados em variadas doenças inflamatórias e no cancro. A inibição da libertação de NO referida ocorre pois os triterpenos têm uma

acção inibitória na expressão da enzima óxido nítrico sintetase (iNOS), enquanto que a redução da libertação de  $PGE_2$  é induzida pela redução da expressão da ciclo-oxigenase-2 (COX-2). *In vivo* também provocam uma inibição do TNF- $\alpha$  e da IL-6, em ratos com endotoxemia induzida pelo LPS. Estes triterpenos também têm acções anti-proliferativas pois suprimem a proliferação das células RAW264.7 ao actuarem nos pontos de paragem das fases G0/G1-G2M do ciclo celular, provocada por uma inibição da expressão das proteínas regulatórias do ciclo celular ciclina D1, CDK4 e ciclina B1.

Adicionalmente, este extracto de triterpenos inibe a indução do factor de transcrição NF-kB induzida pelo LPS, responsável também pela expressão de marcadores inflamatórios. De forma semelhante, os triterpenos deste cogumelo também inibe a activação da proteína activadora 1 (AP-1) induzida pelo LPS. Inibe também a fosforilação das quinases RK1/2 e JNK também dependentes do LPS. Pode-se assim inferir que um dos pontos chaves da acção anti-inflamatória dos triterpenos é a sua capacidade de actuar de forma inibitória nos eixos NF-kB/AP-1, responsáveis pela produção das moléculas responsáveis pelas respostas inflamatórias já mencionadas. (Dudhgaonkar et al., 2009) O mecanismo de actuação dos triterpenos extraídos pode ser visualizado no esquema da figura 11.



**Figura 11-** Mecanismos anti-inflamatórios e anti-proliferativos do extracto de triterpenos nos macrófagos. GLT- triterpenos do *Ganoderma lucidum* (Adaptado de Dudhgaonkar, Thyagarajan, & Sliva, 2009)

É também importante referir que diferentes triterpenos do *Ganoderma lucidum* têm especificidade de acção na paragem do ciclo celular em fases e linhas celulares específicas em detrimento de outras. Por exemplo, o ácido ganodérico e o ganoderiol F actuam na fase G1 das células de hepatoma. (U. M. Chang et al., 2006; H.-L. Yang, 2005) Porém, o ácido ganodérico T provoca a paragem do ciclo celular na fase G1 em linhas celulares de cancro do pulmão. (Tang et al., 2006). Outros extractos de triterpenos provocam apoptose em células de carcinoma do cólon humanas, actuando também na fase G2/M. (Ruan & Popovich, 2012) A concentração de extracto de triterpeno utilizada no tratamento também poderá ter influência na fase do ciclo celular em que se dá a paragem. (Dudhgaonkar et al., 2009). O tratamento com extractos de triterpenos também surtem efeitos na prevenção de carcinogénese associada à inflamação do cólon em ratos. (Sliva et al., 2012)

As heme oxigenases (HO) catalisam a oxidação da heme em produtos biologicamente activos como o monóxido de carbono, biliverdina e  $Fe^{2+}$ . Existem duas variantes desta enzima, a HO-2 que é naturalmente expressa, e a HO-1, a qual é induzida em vários tipos de células pela heme, citocinas inflamatórias e também factores relacionados com o stress oxidativo. A HO-1 é importante pois contribui para a homeostase celular, assim para a protecção tecidual ao reduzir os danos oxidativos e ao atenuar a resposta inflamatória do organismo. Alguns triterpenos do tipo lanostano têm a capacidade de induzir a expressão da HO-1, e com isto fomentar as respostas anti-inflamatórias em linhas celulares RAW264.7. (Choi et al., 2014)

Os terpenóides até agora referidos foram isolados no *G. lucidum*. No entanto, outros terpenóides com propriedades interessantes podem ser encontrados por exemplo nos cogumelos *Inonotus obliquus*.

As  $\alpha$ -glicosidases são enzimas que degradam os hidratos carbonos e os transformam em glucose. Nos doentes com diabetes do tipo II, os inibidores das  $\alpha$ -glicosidases são uma classe de medicamentos hipoglicémicos no controlo da diabetes de tipo II, contribuindo para uma menor absorção da glucose. Neste grupo de medicamentos insere-se a acarbose. No entanto, estes medicamentos têm por vezes efeitos indesejados e exigem horários de toma rigorosos e repetidos. Por este motivo, é importante procurar novos compostos com a mesma acção mas com efeitos adversos. Alguns dos terpenóides lanostano presentes no *Inonotus obliquus* e recentemente isolados e caracterizados, parecem ter um efeito inibitório mais potente do que a acarbose, indicando que os terpenóides destes cogumelos poderão ser potenciais adjuvantes no controlo da diabetes de tipo II. (Ying et al., 2014)

O *G. lucidum* também possui alguns triterpenos com acção anti-diabética. Entre eles, o ácido ganodérico Df e o ganoderol B. O primeiro inibe a aldose redutase. Esta enzima está inserida nos processos metabólicos que transformam a glucose em sorbitol. Algumas complicações das diabetes como neuropatia, nefropatia, cataratas e neuropatia e retinopatia estão associadas a níveis elevados de sorbitol. (Fatmawati et al., 2010). Já o ganoderol B, tal como o terpenoide do *Inonotus obliquus* inibe a  $\alpha$ -glicosidase, contribuindo assim para a redução da glicemia. (Fatmawati et al., 2011)

No que toca ao efeito de inibição de agregação plaquetária, o triterpeno ácido ganodérico S extraído no *G. lucidum* apresenta este tipo de acções, e poderá ser mais um adjuvante no tratamento do acidente vascular cerebral caso sejam efectuados mais estudos.

Relativamente a efeitos anti-hipertensores, o ácido ganodérico F parece ter um efeito potente na inibição da enzima de conversão da angiotensina. (Miles & Chang, 2004)

Outro cogumelo do género *Ganoderma* com triterpenos de interesse terapêutico é o *G. Colossum*, cujos ganomicina I e ganomicina B inibem a HIV-1 protease. O segundo triterpeno inibe a enzima por competição ao centro activo da mesma. (El Dine, El Halawany, Ma, & Hattori, 2009)



## 6. Áreas de aplicação biomédica dos cogumelos

### 6.1- Imunomodulação e oncologia

Nesta monografia já foram referidas as propriedades de imunomodulação e anti-proliferativas de células tumorais por parte dos cogumelos *Agaricus bisporus*, *Lentinula edodes* e *Ganoderma lucidum* e quais os compostos implicados nestas acções e alguns dos seus mecanismos. No entanto existem outros cogumelos e respectivos compostos a considerar.

O cogumelo *Agaricus blazei* são considerados uma boa fonte de glucanos com propriedades imunomodadoras. Por exemplo, os  $\alpha$ -1,6 glucano e  $\alpha$ -1,4-glucano estimulam a resposta imunitária em ratos aumentando a quantidade de linfócitos T esplénicos de rato. (Mizuno, Sakai, & Chihara, 1995). Já o consumo de glucanos por via oral em pacientes humanos com cancro cervical, dos ovários e do endométrio em conjugação com o regime de quimioterapia de (carboplatina e etopósido ou carboplatina e paclitaxel), não só aumenta a actividade das células NK como diminui os efeitos secundários característicos destes tratamentos, entre os quais a perda de apetite, alopecia, estabilidade emocional e fraqueza (Ahn et al., 2004). Para além da estimulação das células NK, os extractos deste cogumelo também activam os macrófagos, provocando uma cascata de regulações que induz um aumento de TNF- $\alpha$ , IL-8 e NO (Sorimachi et al., 2001). Deste modo, os extractos de *A. blazei* poderão actuar não só como potenciadores da resposta imunitária anti-tumoral como apaguizadores dos efeitos indesejados da quimioterapia.

O *Grifola frondosa* contém glucanos capazes de desacelerar o crescimento tumoral em ratos. Esta acção também é pontuada por um aumento de peróxido de hidrogénio produzido pelos macrófagos e por um estímulo da acção citotóxica dos linfócitos T. Em conjugação com a quimioterapia convencional também poderá diminuir a reincidência e o aparecimento de metástases. (Nanba & Kubo, 1997; Yamada, Nanba, & Kuroda, 1990). Adicionalmente, um pó deste cogumelo rico em polissacarídeos administrado oralmente tem efeitos anticarcinogénicos em ratos. Por exemplo, em espécimes com cancro da bexiga, este pó provocou um decréscimo da massa tumoral, assim como uma activação da actividade citotóxica dos linfócitos. (Kurashige, Akuzawa, & Endo, 1997) a proliferação de células humanas HepG2 de carcinomas

hepatocelulares. Este composto teve a vantagem de ser bastante específico, não afectando praticamente as células hepáticas normais. (Tao, Zhang, & Cheung, 2006)

Os glucanos são compostos com alto peso molecular. No entanto também existem compostos com baixo peso molecular que têm propriedades com interesse e potencial terapêutico e que serão brevemente descritas.

O cogumelo *Omphalotus olearius* é um cogumelo não comestível que contém uma citotoxina, o irofulveno. Foi efectuado um ensaio de fase I e um estudo da farmacocinética deste composto, em que se verificou que a posologia de doses baixas em ciclos de cinco dias a cada quatro semanas numa infusão intravenosa de 5 minutos (11mg/m<sup>2</sup>/dia), era a mais indicada em termos de eficácia e segurança. (Eckhardt et al., 2000). Estes ensaios foram descontinuados uns anos mais tarde.

Os cogumelos do género *Agaricus* têm uma micotoxina, a agaritina, que tem vindo a demonstrar-se interessante no tratamento da leucemia. Anteriormente este composto tinha vindo a ser considerado carcinogénico em estudos anteriores. No entanto, contrariando esta ideia, um extracto de agaritina do *A. blazei* Murril (ABM) surtiu efeitos contra as células da leucemia *in vitro*. Um dado que indica que este composto não será carcinogénico, terá sido o facto de ter activado o gene *umo* da *Salmonella*. A sua activação costuma ser usada como um indicador de potencial carcinogénico. (Endo et al., 2010). A agaritina terá um mecanismo de acção anti-tumoral diferente do que o dos  $\beta$ -glucanos, que como já foi descrito estimulam indirectamente as células e factores responsáveis por esta acção. Já a agaritina terá um efeito mais directo, induzindo a apoptose das células da leucemia. (Endo et al., 2010). Existem várias possibilidades para a forma como a agaritina induz a morte celular, envolvendo as caspases, protéases envolvidas dos mecanismos de apoptose. Um dos mecanismos propostos é que a agaritina promove a libertação de citocromo c pela mitocôndria. Este vai activar a caspase-9. Por sua vez a caspase-3 é activada, induzindo a fragmentação do núcleo celular. (Akiyama et al., 2011). Outra possibilidade avançada anteriormente por Shephard e Schlatter (1998) será uma capacidade de a agaritina se ligar covalentemente ao DNA. Ainda no que toca ao *A. blazei*, neste pode ser isolado um esteroide, a *blazein*, que ao que tudo indica provoca uma condensação da cromatina e apoptose de células de cancro do pulmão humanas. (Itoh, Ito, & Hibasami, 2008)

O género *Cordyceps* também contém um composto de baixo peso molecular com potencialidades oncológicas, a cordicepina. Este composto tem vindo a ser estudado há mais de cinquenta anos pelas suas propriedades antiproliferativas. No

entanto um dos seus problemas é a sua instabilidade *in vivo*, pois é degradada pelas enzimas adenosina desaminase que a degradam. No entanto, estão a ser feitos ensaios clínicos de fase I e II para este composto em conjunto com um inibidor da adenosina desaminase no tratamento da leucemia positiva para o antígeno TdT. (Wong et al., 2010). Por outro lado, doses baixas deste composto apresentam efeitos antiproliferativos em linhas de células tumorais da bexiga por paragem do ciclo celular no ponto entre as fases G2 e M. (Lee, Kim, Choi, Kim, & Moon, 2009)

Já o cogumelo *Leucopaxillus giganteus* contém clitocina, um composto com propriedades antiproliferativas no que toca a linhas celulares de cancro cervical por indução da apoptose em mecanismos que tal como a agaritina anteriormente referida estão relacionados com a libertação de citocromo C e activação da caspase-3. (Ren, Zhao, Yang, & Fu, 2008)

## 6.2- Neurologia e psiquiatria

O *Hericum erinacium* contém uns compostos chamados hericenonas que parecem estar associados a melhorias na cognição e saúde cerebral. Existe uma correlação entre péptido  $\beta$ -amiloide, toxicidade, stress do retículo endoplasmático e stress oxidativo. Os extractos isolados através deste cogumelo parecem exercer uma protecção contra estes factores. Adicionalmente, testes clínicos preliminares demonstraram que a ingestão diária de um liofilizado em pacientes com demência durante seis meses, melhorava os seus sintomas e atrasava a sua progressão. (H. Kawagishi & Zhuang, 2008)

O uso de alucinogénicos na prática terapêutica é bastante controverso, no entanto existem alguns estudos que apontam para a psilocina, um metabolito activo da neurotoxina psilocibina presente nos cogumelos do género *Psilocybe* que parece ter acção na activação dos receptores da serotonina 5-HT1A e 5-HT2C. Este efeito também estará relacionado com uma atenuação da reactividade da amígdala a estímulos negativos durante o processamento das emoções, o que produz um aumento do bom humor dos pacientes, ou seja, efeitos anti-depressivos. (Kraehenmann et al., 2015) O uso de psilocibina tanto para fins recreativos como médicos poderá ter como efeito adverso dores de cabeça em pacientes saudáveis. No entanto visto estas não serem

debilitantes nem severas, não serão um impedimento para a continuação do estudo do uso desta substância para efeitos médicos. (Johnson, Andrew Sewell, & Griffiths, 2012)

### 6.3- Diabetes

Aqui serão descritos os efeitos hipoglicémicos de alguns cogumelos ainda não referidos.

Extractos de polissacarídeos solúveis em água do cogumelo *Pleurotus citrinopileatus* dependendo da dose administrada, demonstraram um alívio dos níveis da glucose em jejum, assim como menos danos nos ilhéus de Langerhans de ratos. (Hu, Wang, Lien, Liaw, & Lee, 2006)

Na mesma vertente, os exopolissacarídeos produzidos pelo cogumelo *Phellinus baumii* e pelo *Tremella fuciformis*, quando administrados oralmente, também diminuem a glicémia de ratos diabéticos (Cho et al., 2007; Hwang et al., 2005).

O *Hericium erinaceus* para além dos efeitos na saúde neurológica já mencionados, também apresenta propriedades antidiabéticas em ratos com a doença. O seu extracto aquoso, para além de provocar uma diminuição da glucose no sangue, e um aumento dos níveis de insulina. Para além disto, estes extractos produziram efeitos no decréscimo dos níveis lipídicos do sangue. Ainda, houve uma estimulação da actividade das enzimas CAT, SOD e GSH-Px, que se traduziram numa actividade antioxidante destes extractos. Esta actividade antioxidante terá um papel na acção antidiabética, devido a existir uma correlação entre o stress oxidativo e este síndrome metabólico. (Liang, Guo, Xie, & Zhao, 2013). Note-se também que o facto de os polissacarídeos promoverem uma acção protectora nas células  $\beta$  do pâncreas, poderá ser também um factor implicado nesta acção antidiabética. (Huang, Korivi, Chaing, Chien, & Tsai, 2012). No entanto ainda que estes efeitos pareçam promissores, os exactos constituintes deste extracto e os seus mecanismos de acção, ainda não estão bem definidos. (Liang et al., 2013). Os extractos de *Catathelasma ventricosum* também têm propriedades semelhantes. (Y. Liu, Sun, Rao, Su, & Yang, 2013).

## 7. Toxicidade

O consumo de alguns cogumelos crus ou cozinhados pode implicar a ingestão de algumas toxinas presentes em certas espécies de cogumelos. Das espécies conhecidas, apenas uma pequena parte, cerca de 250 espécies, têm a capacidade de provocar sintomas ou de serem fatais. Muitos dos casos relatados ocorrem na maior parte das vezes devido a uma confusão entre espécies venenosas e espécies comestíveis, sendo que geralmente os colectores de cogumelos selvagens não têm conhecimentos suficientes a nível da identificação morfológica dos cogumelos, acabando por ingerir estas espécies acidentalmente.

Os casos de envenenamento dependem da espécie do cogumelo e da dose ingerida. Geralmente os cogumelos venenosos contêm uma ou mais toxinas que são únicas entre si, daí cada caso de envenenamento ter características sintomáticas diferentes, a menos que a toxina ingerida seja a mesma ou muito semelhante.

Abaixo encontra-se uma tabela geral das principais toxinas, sintomatologia e género do cogumelo produtor destas substâncias. (Hajslová & Schulzova, 2008)

<b>Tipo de toxicidade</b>	<b>Toxinas por agrupamento estrutural</b>	<b>Sintomas de toxicidade mais comuns</b>	<b>Género do cogumelo produtor da toxina</b>
<b>Envenenamento protoplasmático</b>	Amatoxinas	Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, falência renal e do fígado, hipoglicémia	<i>Amanita</i>
	Falotoxinas		
	Virotoxinas		
	Orelanina	Náuseas, vômitos, diarreia, coma, polidipsia, poliúria, dores de cabeça, mialgias	<i>Cortinarius</i>

<b>Neurotoxinas</b>	Muscarina	Salivação, vontade de urinar, lacrimejar, diarreia, sudação, vômitos	<i>Amanita, Inocybe, Clitocybe</i>
	Ácido iboténico, muscimol	Sonolência, tonturas seguidas de hiperactividade, alucinações, convulsões, espasmos	<i>Amanita</i>
	Psilocibina	Euforia, alucinações ou pânico, raiva, violência	<i>Psilocybe</i>
<b>Irritantes gastrointestinais</b>	Toxinas ainda pouco estudadas	Náuseas, vômitos, câibras abdominais, diarreia (por vezes com sangue)	<i>Agaricus, Amanita, Chlorophyllum, Omphalotus</i>
<b>Toxinas do tipo dissulfiram</b>	Coprina	Sintomas que surgem apenas quando ocorre consumo de álcool 72h depois do seu consumo: suor, enxaqueca, náuseas, vômitos, ritmo cardíaco acelerado, entre outros	<i>Coprinus</i>

**Tabela 8-** Resumo de algumas toxinas provenientes de cogumelos e sua sintomatologia.

Atribui-se à família Amanitaceae cerca de 95% dos envenenamentos, sendo que o *Amanita phalloides* é considerado o responsável pela maioria dos casos de morte por ingestão de cogumelos. As suas principais toxinas são as amatoxinas, as falotoxinas e as virotoxinas. É bastante confundido com cogumelos pertencentes a *Macrolepiota* e *Agaricus*. Outros dois cogumelos desta família que também contém estas toxinas são os *Amanita virosa* e os *Amanita verna* (Garcia, Costa, Carvalho, Baptista, et al., 2015; Garcia, Costa, Carvalho, Silvestre, et al., 2015; Hajslová & Schulzova, 2008; Yilmaz, Ermis, Akata, & Kaya, 2015)

A sua principal toxina é a  $\alpha$ -amatoxina, uma amatoxina que inibe a RNA polimerase II, provocando deste modo deficiências proteicas que levam à morte celular. Um dos órgãos mais afectados pela ingestão desta toxina é o fígado. Esta toxina também está presente em cogumelos do género *Lepiota* e *Galerina*. Ao contrário falotoxinas que podem ser degradadas pelo calor ou digestão, as amotoxinas que mesmo quando sujeitas ao calor apresentam uma grande estabilidade e são altamente solúveis em água. A toxina permanece no cogumelo mesmo depois de cozinhado ou submetido a métodos de secagem. O congelamento também não afecta a toxina. Como são bastante resistentes à degradação enzimática e à degradação ácida, também são dificilmente inactivadas pela digestão. Decompõe-se muito lentamente quando os cogumelos são deixados ao ar, em soluções aquosas ou expostos à luz solar ou néon. (Garcia, Costa, Carvalho, Baptista, et al., 2015; Hajslová & Schulzova, 2008). Tanto as virotoxinas como as falotoxinas não apresentam tanta significância clínica como as primeiras devido à sua pobre absorção oral. (Garcia, Costa, Carvalho, Baptista, et al., 2015).

As doses letais destas toxinas são pouco claras, devido à dificuldade em saber as espécies ingeridas e quantidades por parte dos pacientes que chegam aos hospitais. No entanto, um estudo de caso analisou um paciente que ingeriu intencionalmente cogumelos selvagens não identificados por ele, tendo posteriormente se dirigido às urgências com sintomas de náuseas, vômitos, dores de estômago e diarreia. A espécie ingerida pelo paciente foi identificada posteriormente como *Amanita phalloides*. Através da análise dos dados clínicos e dos cogumelos ingeridos pelo doente, chegou-se à conclusão que a ingestão de mais de 0,32mg/kg de amatoxinas pode ser letal. Desta forma, o estudo sugere que o consumo de mais de 50g de cogumelos *Amanita phalloides* frescos, equivalentes a aproximadamente dois cogumelos de tamanho médio, pode ser mortal. (Yilmaz et al., 2015). Não existe um antídoto para as intoxicações, mas um estudo sugere o uso de polimixina B, pois esta interfere no

mecanismo de inibição da RNA polimerase da  $\alpha$ -amanitina II, que é a causa principal da sua toxicidade.(Garcia, Costa, Carvalho, Silvestre, et al., 2015)



**Figura 12-** *Amanita phalloides* (Retirado de Yilmaz et al., 2015)

A orelanina é uma nefrotoxina que ocorre apenas nos cogumelos pertencentes ao género *Cortinarius*. Quando esta é sujeita a luz UV vai formar um composto estável que não apresenta toxicidade. (Hajslová & Schulzova, 2008). Por este motivo, em casos de envenenamento em que ocorre falência renal, a biopsia do rim deve ser feita no escuro de modo a tornar possível a detecção da toxina. (Kirchmair & Pöder, 2011). Dois dos cogumelos pertencentes ao género *Cortinarius* que se sabe serem nefrotóxicos são o *C. orellanus* e o *C. Speciosissimus*. Depois da sua ingestão, a orelanina liga-se rapidamente ao tecido renal e mesmo semanas ou meses após a sua ingestão, pode ser detectada em biopsias. Não existe um antídoto específico para esta toxina, sendo que são empregues métodos de hemodiálise, hemoperfusão e trocas plasmáticas para remover a toxina da circulação sanguínea, mas estes métodos não têm sido muito bem sucedidos. (Nagaraja, Thangavelu, Nair, & Kumwenda, 2015; Nilsson et al., 2008) Nos casos de falência renal em estado muito avançado provocado por esta toxina, o transplante renal poderá ser uma opção favorável. (Nagaraja et al., 2015) . Não sendo possível eliminar a toxina dos rins, Nilsson et al., (2008) sugeriram que uma possível abordagem, seria prevenir a

acumulação de peróxido de hidrogénio provocado pela toxina no organismo, quer através dos miméticos da CAT, quer através da indução simultânea da SOD e da catalase.

A muscarina pode ser encontrada em concentrações mais elevadas nos cogumelos pertencentes aos géneros *Amanita*, *Inocybe* e *Clitocybe*. Esta toxina tem uma estrutura semelhante à acetilcolina, mimetizando a sua acção nos receptores muscarínicos. É portanto um agonista dos receptores colinérgicos, provocando os sintomas referidos na tabela 8. A muscarina não é destruída pelo calor, logo mesmo que os cogumelos sejam cozinhados, pode ocorrer intoxicação. As mortes por ingestão de muscarina são raras. (Hajslová & Schulzova, 2008).

No cogumelo *Amanita muscaria* por exemplo, para além da muscarina pode-se encontrar ácido iboténico e muscimol, responsáveis por sintomas de psicose. Este cogumelo é raramente ingerido acidentalmente devido às suas características tão demarcadas: chapéu vermelho ou alaranjado coberto por pontos ou placas brancos, mas com a chuva as partes brancas do cogumelo podem desaparecer e ser confundido com o cogumelo *A. Caesaria*. (Brvar, Mozina, & Bunc, 2006) Por outro lado, também é usado em rituais religiosos e tribais devido às suas propriedades psicadélicas. (Hajslová & Schulzova, 2008) Geralmente o surgimento dos sintomas de toxicidade é rápido, não ultrapassando as 24 horas. O ácido iboténico actua nos receptores do ácido glutâmico, tendo uma acção excitatória. Por sua vez o muscimol vai ter uma acção inibitória do sistema nervoso central, pois actua nos receptores do GABA. Com o passar do tempo, o ácido iboténico é transformado em muscimol. O pico da intoxicação ocorre muitas vezes após duas a três horas após a ingestão do cogumelo, podendo provocar sintomas gastrointestinais para além dos sintomas psicadélicos. (Brvar et al., 2006; Hajslová & Schulzova, 2008). Outro cogumelo do género *Amanita* que apresenta estas toxinas é o *A. pantherina*. (Faulstich, 2005)

A psilocibina é um pró-fármaco psicadélico que se pode encontrar nos cogumelos do género *Psilocybe*. Outros géneros onde se pode encontrar esta toxina são: *Conocybe*, *Panaeolus*, e o *Gymnopilus*. Os mais comuns são o *Psilocybe semilanceata* e o *Psilocybe cubensis* que são usados para fins recreativos devido aos seus efeitos psicadélicos, sendo popularmente referidos como “cogumelos mágicos”. A sua ingestão acidental é rara mas pode ocorrer devido a enganos na colheita de cogumelos selvagens. As suas quantidades variam de acordo com a fase de crescimento, tamanho do cogumelo e fase de secagem. (Faulstich, 2005; Hajslová & Schulzova, 2008). A

psilocibina é metabolizada no fígado onde dá origem à psilocina activa que provoca a sintomatologia descrita. (Hajslová & Schulzova, 2008; Nichols, 2004). Ambas são sensíveis à temperatura. Em cogumelos secos e congelados verificou-se que a actividade das toxinas permaneceu durante dois anos quando armazenados a 5°C. (Faulstich, 2005) Casos de intoxicação fatal em adultos são muito raros. Em crianças a ingestão de doses elevadas pode provocar alucinações, febre, convulsões, coma e mesmo morte. (Hajslová & Schulzova, 2008) Os sintomas começam geralmente 20 minutos após a ingestão e duram 2 a 4 horas, embora o seu pico de sintomas psicadélicos não dure mais do que uma hora. Geralmente os sintomas resolvem-se com descanso num quarto escuro e silencioso. Noutros casos os sintomas de agitação, ansiedade e agressividade poderão ser atenuados com o uso de benzodiazepinas como o diazepam. (Faulstich, 2005). Em alguns casos substâncias alucinogénicas podem provocar *flashbacks* dos sintomas recorrentes, semelhantes aos experienciados aquando da ingestão da substância, resultando no transtorno perceptivo persistente por alucinogénos. Esta ocorrência foi verificada numa intoxicação conjunta de psilocibina com cannabis, havendo persistência dos sintomas durante 8 meses. (Espiard, Lecardeur, Abadie, Halbecq, & Dollfus, 2005)

Alguns exemplos de cogumelos que provocam alterações gastrointestinais são os: *Chlorophyllum molybditis*, *Agaricus xanthodermus* e o *Paxillus involutus*, sendo que este último é considerado um alérgeno alimentar e não propriamente um causador de intoxicação alimentar. Deste modo apenas algumas pessoas desenvolvem a sintomatologia típica como cólicas, vómitos, diarreia, oligúria e falência renal entre outras. (Faulstich, 2005)

A coprina é uma toxina encontrada especialmente nos cogumelos *Coprinus atramentarius* e é conhecida pelos seus efeitos semelhantes aos do dissulfiram. Geralmente este tipo de cogumelos são bem tolerados, mas quando ingeridos concomitantemente com álcool tornam-se tóxicos. Tanto a coprina como o dissulfiram aumentam a razão entre o acetilaldeído e o etanol, sendo o primeiro mais potência que o segundo. (Hajslová & Schulzova, 2008)

Uma substância que pode ser encontrada nos cogumelos *Agaricus bisporus* e outros cogumelos do género *Agaricus* é a agaritina, uma fenilhidrazina conhecida por ser carcinogénica. (Hajslová & Schulzova, 2008; Roupas, Keogh, Noakes, Margetts, & Taylor, 2010). As quantidades desta substância nos cogumelos varia consoante o manuseamento e processamento dos mesmos. No entanto existem estudos que

### *7. Toxicidade*

contradizem esta afirmação, não havendo portanto a certeza de que o consumo de cogumelos com agaritina possa traduzir-se em efeitos carcinogénicos ou tóxicos, podendo-se considerar o consumo destes cogumelos seguro. (Roupas et al., 2010)



## 8. Perspectivas futuras e desafios

Ao longo desta monografia têm sido descritas as potencialidades e propriedades medicinais de diversos cogumelos e dos seus compostos.

Muitos destes compostos com propriedades bioactivas têm sido empregues a ensaios clínicos de fase I, II e III e têm sido usados de forma generalista e com sucesso na Ásia. No entanto nem sempre os parâmetros de avaliação de eficácia e segurança em países como a China e o Japão são os mesmos que no ocidente. Desta forma nem todos os compostos são aplicados à prática medicinal geral no ocidente da mesma forma que são empregues nesses países. (J. Smith et al., 2002; Wasser, 2014)

Outro ponto de controvérsia e cepticismo é que muitos dos conceitos utilizados no oriente são diferentes dos que são utilizados no ocidente. Por exemplo, mesmo hoje em dia há relatos do uso de termos como “Yin” e “Yang” na descrição de propriedades do *Cordyceps* em artigos nesses países. (Paterson, 2008) . Tudo isto contribuiu para que não haja um consenso geral no uso de cogumelos como produtos medicinais na medicina moderna ocidental, ainda que as farmacopeias chinesas descrevam cerca de 100 espécies de cogumelos para o tratamento de muitas doenças. (J. Smith et al., 2002)

Com o crescente número de mortes derivadas do cancro e sua prevalência, os compostos bioactivos extraídos nos cogumelos são no entanto, uma potencial ajuda no tratamento do cancro em conjunção com os métodos já utilizados, como quimioterapia, radioterapia e cirurgia.

Embora os compostos de alto peso molecular como os  $\beta$ -glucanos sejam eficazes e amplamente estudados, tem vindo a surgir um maior interesse por compostos de baixo peso molecular, como as lectinas e terpenóides. Muitos destes metabolitos devido ao seu reduzido tamanho têm a capacidade de penetrar as células e desencadear as suas funções imunomoduladoras e antiproliferativas.

Alguns desafios que têm desacelerado os progressos no uso dos cogumelos medicinais na saúde são as confusões que a sua complexa taxonomia e nomenclatura suscitam. Muitos estudos acabam por se tornar inválidos e indutores de erro devido a confusões na denominação dos cogumelos. Recorde-se que tem havido confusão acerca da taxonomia dos cogumelos do complexo *Ganoderma lucidum*, tendo mesmo sido introduzida uma nova espécie distinta do cogumelo, *Ganoderma linghzi* devido a diferenças entre as espécies de cogumelo da China e da Europa. A legitimidade desta

diferenciação tem gerado alguma controversa e tem vindo a ser estudada. (Wasser, 2014; Z. L. Yang & Feng, 2013)

Outro factor que bloqueia a generalização de fármacos a partir dos compostos dos cogumelos medicinais, é o facto de que os compostos estudados e utilizados em medicamentos são desenvolvidas através de polissacarídeos de alto peso molecular. O problema é que estes compostos não podem ser sintetizados, implicando que tenham de ser obtidos através de métodos de extracção a partir dos corpos frutíferos, micélios e meios de cultura. Isto implica custos de produção mais elevados, o que a nível económico não apresenta interesse para as empresas farmacêuticas, que acabam por valorizar moléculas facilmente sintetizadas e deste modo, mais baratas e reprodutíveis. (Wasser, 2011, 2014)

Outros desafios que são importantes ultrapassar para que se possa apostar no uso generalizado destes compostos é a caracterização completa dos seus extractos, aprimorar as técnicas de isolamento dos compostos e por último e bastante importante, caracterizar os mecanismos de acção dos compostos medicinais. (Wasser, 2014) Isto nem sempre é fácil. Assim, muitos dos estudos descritos nesta monografia, embora apresentem evidência científica, nem sempre se fazem acompanhar por mecanismos de acção compreendidos e identificados na sua totalidade.

## 9. Conclusão

Ainda que a janela de conhecimento sobre estes fungos seja reduzida, sabe-se hoje em dia que muitas espécies de cogumelos contém compostos como  $\beta$ -glucanos, proteínas, metabolitos de baixo peso molecular, entre outros. Estes apresentam propriedades valiosas no incremento da resposta imunitária. Por outro lado, substâncias como por exemplo alguns triterpenos do *Ganoderma lucidum*, têm também uma acção antiproliferativa ao induzirem a apoptose de células tumorais. Os compostos isolados a partir dos cogumelos podem assim assumir um papel de destaque no tratamento e prevenção do cancro, e como auxiliares da quimioterapia tradicional, potenciando a sua acção ou reduzindo os seus efeitos adversos. As substâncias enumeradas nesta monografia abrangem também um vasto leque de efeitos antioxidantes, antivíricos, antibacterianos, antidiabéticos, assim como no metabolismo lipídico. Adicionalmente, o elevado teor em vitamina D de alguns cogumelos quando submetidos a luz UV poderá auxiliar no tratamento e prevenção de doenças relacionadas com a falta desta vitamina.

Porém, existem alguns factores que comprometem a sua utilização alargada no ocidente, como por exemplo a impossibilidade de obter os compostos de forma rápida e com poucos custos e a dificuldade em isolar, caracterizar e compreender os mecanismos envolvidos na actividade dos extractos dos cogumelos. Outros obstáculos residem também numa falta de consenso entre os termos a utilizar, a caracterização das espécies, assim como uma dicotomia de conceitos e parâmetros de segurança e eficácia entre os países orientais e países do ocidente.

Ainda assim, não se pode ignorar a potencialidade dos compostos presentes em diferentes espécies de cogumelos e os seus resultados quando utilizados na saúde.

Pode-se aprender com a utilização milenar destes organismos noutras culturas, mas passando sempre pelo crivo da evidência científica, de forma a potenciar o uso eficaz e seguro dos extractos e produtos derivados dos cogumelos no tratamento e prevenção das mais variadas patologias.

## Bibliografia

- Abrams, D. I., Couey, P., Shade, S. B., Kelly, M., Kamanu-Elias, N., & Stamets, P. (2011). Antihyperlipidemic effects of *Pleurotus ostreatus* (oyster mushrooms) in HIV-infected individuals taking antiretroviral therapy. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, *11*(1), 60. doi:10.1186/1472-6882-11-60
- Ahn, W. S., Kim, D. ., Chae, G. ., Lee, J. ., Bae, S. ., Sin, J. ., ... Lee, I. . (2004). Natural killer cell activity and quality of life were improved by consumption of a mushroom extract, *Agaricus blazei* Murill Kyowa, in gynecological cancer patients undergoing chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*, *14*, 589-594.
- Aida, F. M. N. A., Shuhaimi, M., Yazid, M., & Maaruf, A. G. (2009). Mushroom as a potential source of prebiotics: a review. *Trends in Food Science & Technology*, *20*(11-12), 567–575. doi:10.1016/j.tifs.2009.07.007
- Ainsworth, G. C. (2008). *Ainsworth & Bisby's Dictionary of the Fungi*. (P. M. Kirk, Ed.) (10th ed.). Wallingford: CABI.
- Akihisa, T., Nakamura, Y., Tagata, M., Tokuda, H., Yasukawa, K., Uchiyama, E., ... Kimura, Y. (2007). Anti-inflammatory and anti-tumor-promoting effects of triterpene acids and sterols from the fungus *Ganoderma lucidum*. *Chemistry and Biodiversity*, *4*(2), 224–231. doi:10.1002/cbdv.200790027
- Akiyama, H., Endo, M., Matsui, T., Katsuda, I., Emi, N., Kawamoto, Y., ... Beppu, H. (2011). Agaritine from *Agaricus blazei* Murrill induces apoptosis in the leukemic cell line U937. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, *1810*(5), 519–525. doi:10.1016/j.bbagen.2011.02.010
- Alves, M., Ferreira, I. F. R., Dias, J., Teixeira, V., Martins, A., & Pintado, M. (2012). A review on antimicrobial activity of mushroom (basidiomycetes) extracts and isolated compounds. *Planta Medica*, *78*(16), 1707–1718. doi:10.1055/s-0032-1315370
- Barros, L., Cruz, T., Baptista, P., Estevinho, L. M., & Ferreira, I. C. F. R. (2008). Wild and commercial mushrooms as source of nutrients and nutraceuticals. *Food and Chemical Toxicology*, *46*(8), 2742–2747. doi:10.1016/j.fct.2008.04.030
- Batterbury, M., Tebbs, C. a, Rhodes, J. M., & Grierson, I. (2002). *Agaricus bisporus* (edible mushroom lectin) inhibits ocular fibroblast proliferation and collagen lattice contraction. *Experimental Eye Research*, *74*(3), 361–70. doi:10.1006/exer.2001.1133
- Bauerová, K., Paulovicová, E., Mihalová, D., Svík, K., & Ponist, S. (2009). Study of new ways of supplementary and combinatory therapy of rheumatoid arthritis with immunomodulators. Glucomanan and Imunoglukán in adjuvant

- arthritis. *Toxicology and Industrial Health*, 25(4-5), 329–35. doi:10.1177/0748233709102945
- Bisen, P. S., Baghel, R. K., Sanodiya, B. S., Thakur, G. S., & Prasad, G. B. K. S. (2010). Lentinus edodes: a macrofungus with pharmacological activities. *Current Medicinal Chemistry*, 17(22), 2419–2430. doi:10.2174/092986710791698495
- Blanco, A., & Blanco, G. (2011). *Química Biológica* (9th ed.). Buenos aires: El Ateneo.
- Brauer, D., Kimmons, T., & Phillips, M. (2002). Effects of management on the yield and high-molecular-weight polysaccharide content of shiitake (*Lentinula edodes*) mushrooms. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50, 5333–5337. doi:10.1021/jf020080l
- Brown, G. D., Herre, J., Williams, D. L., Willment, J. A., Marshall, A. S. J., & Gordon, S. (2003). Dectin-1 Mediates the Biological Effects of  $\beta$ -Glucans. *Journal of Experimental Medicine*, 197(9), 1119–1124. doi:10.1084/jem.20021890
- Brvar, M., Mozina, M., & Bunc, M. (2006). Prolonged psychosis after *Amanita muscaria* ingestion. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 118(9-10), 294–7. doi:10.1007/s00508-006-0581-6
- Byun, H. S., Yoon, K. H., Lee, J. S., Choi, K. C., & Jeung, E. B. (2009). Dietary calcium and vitamin D supplementation with enhanced *Lentinula edodes* improves osteoporosis-like symptoms and induces duodenal and renal active calcium transport gene expression in mice A1 - Lee, Geun Shik. *European Journal of Nutrition*, 48(2), 75–83. doi:10.1007/s00394-008-0763-2
- Chang, H. H., Chien, P. J., Tong, M. H., & Sheu, F. (2007). Mushroom immunomodulatory proteins possess potential thermal/freezing resistance, acid/alkali tolerance and dehydration stability. *Food Chemistry*, 105(2), 597–605. doi:10.1016/j.foodchem.2007.04.048
- Chang, U. M., Li, C. H., Lin, L. I., Huang, C. P., Kan, L. S., & Lin, S. B. (2006). Ganoderiol F, a ganoderma triterpene, induces senescence in hepatoma HepG2 cells. *Life Sciences*, 79(12), 1129–1139. doi:10.1016/j.lfs.2006.03.027
- Chihara, G., Maeda, Y., Arai, Y., & Fukuoka, F. (1970). Fractionation and purification of the polysaccharides with marked antitumour activity, especially lentinan, from *Lentinus edodes* (Berk.) Sing, an edible mushroom. *Cancer Research*, 30, 2776–2781.
- Chihara, G., Maeda, Y., Hamuro, J., Sasaki, T., & Fukuoka, F. (1969). Inhibition of mouse sarcoma 180 by polysaccharides from *Lentinus edodes* (Berk.) Sing. *Nature*, 222, 687–688.
- Chiu, K., Chu, A., Go, V., & Saad, M. (2004). Hypovitaminosis D is associated with

- insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction. *The American Journal of ...*, 25(4), 820–825. Disponível em <http://ajcn.nutrition.org/content/79/5/820.short>
- Cho, E. J., Hwang, H. J., Kim, S. W., Oh, J. Y., Baek, Y. M., Choi, J. W., ... Yun, J. W. (2007). Hypoglycemic effects of exopolysaccharides produced by mycelial cultures of two different mushrooms *Tremella fuciformis* and *Phellinus baumii* in ob/ob mice. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 75(6), 1257–65. doi:10.1007/s00253-007-0972-2
- Choi, S., Nguyen, V. T., Tae, N., Lee, S., Ryoo, S., Min, B.-S., & Lee, J.-H. (2014). Anti-inflammatory and heme oxygenase-1 inducing activities of lanostane triterpenes isolated from mushroom *Ganoderma lucidum* in RAW264.7 cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 280(3), 434–42. doi:10.1016/j.taap.2014.09.007
- Coates, P. M., Betz, J. M., Blackman, M. R., Cragg, G. M., Levine, M., Moss, J., & White, J. D. (Eds.). (2010). Encyclopedia of Dietary Supplements. In *Health (San Francisco)* (2th ed., pp. 719–725). New York.
- Cogumelo *Ganoderma Lucidum* (Reishi). (2015). Acedido em Outubro 16, 2015, from <https://lifeganoderma.wordpress.com/2015/02/23/fungo-comestivel-ganoderma-reishi-pode-ajudar-no-combate-ao-cancer-de-prostata/>
- Conrad, F., & Rüdiger, H. (1994). The lectin from *Pleurotus ostreatus*: Purification, characterization and interaction with a phosphatase. *Phytochemistry*, 36(2), 277–283. doi:10.1016/S0031-9422(00)97061-4
- Dikeman, C. L., Bauer, L. L., Flickinger, E. a., & Fahey, G. C. (2005). Effects of stage of maturity and cooking on the chemical composition of select mushroom varieties. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(4), 1130–1138. doi:10.1021/jf048541l
- Drandarska, I., Kussovski, V., Nikolaeva, S., & Markova, N. (2005). Combined immunomodulating effects of BCG and *Lentinan* after intranasal application in guinea pigs. *International Immunopharmacology*, 5(4), 795–803. doi:10.1016/j.intimp.2004.12.008
- Dudhgaonkar, S., Thyagarajan, A., & Sliva, D. (2009). Suppression of the inflammatory response by triterpenes isolated from the mushroom *Ganoderma lucidum*. *International Immunopharmacology*, 9(11), 1272–1280. doi:10.1016/j.intimp.2009.07.011
- Eckhardt, S. G., Baker, S. D., Britten, C. D., Hidalgo, M., Siu, L., Hammond, L. A., ... Rowinsky, E. K. (2000). Phase I and pharmacokinetic study of ifofulven, a novel mushroom-derived cytotoxin, administered for five consecutive days every four weeks in patients with advanced solid malignancies. *Journal of*

- Clinical Oncology*, 18(24), 4086–4097.
- El Dine, R. S., El Halawany, A. M., Ma, C. ., & Hattori, M. (2009). Inhibition of the Dimerization and Active Site of HIV-1 Protease by Secondary Metabolites from the Vietnamese Mushroom *Ganoderma colossus*. *J. Nat. Prod*, 72, 2019–2023.
- Endo, M., Beppu, H., Akiyama, H., Wakamatsu, K., Ito, S., Kawamoto, Y., ... Matsui, T. (2010). Agaritine purified from *Agaricus blazei* Murrill exerts anti-tumor activity against leukemic cells. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1800(7), 669–73. doi:10.1016/j.bbagen.2010.03.016
- Espiard, M. L., Lecardeur, L., Abadie, P., Halbecq, I., & Dollfus, S. (2005). Hallucinogen persisting perception disorder after psilocybin consumption: A case study. *European Psychiatry*, 20(5-6), 458–460. doi:10.1016/j.eurpsy.2005.04.008
- Ewart, R. B., Kornfeld, S., & Kipnis, D. M. (1975). Effect of lectins on hormone release from isolated rat islets of Langerhans. *Diabetes*, 24(8), 705–714.
- Falandysz, J. (2008). *Selenium in Edible Mushrooms. Journal of Environmental Science and Health, Part C* (Vol. 26). doi:10.1080/10590500802350086
- Fatmawati, S., Kondo, R., & Shimizu, K. (2013). Structure-activity relationships of lanostane-type triterpenoids from *Ganoderma lingzhi* as alpha-glucosidase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 23(21), 5900–5903. doi:10.1016/j.bmcl.2013.08.084
- Fatmawati, S., Shimizu, K., & Kondo, R. (2010). Ganoderic acid Df, a new triterpenoid with aldose reductase inhibitory activity from the fruiting body of *Ganoderma lucidum*. *Fitoterapia*, 81(8), 1033–1036. doi:10.1016/j.fitote.2010.06.025
- Fatmawati, S., Shimizu, K., & Kondo, R. (2011). Ganoderol B: A potent alpha-glucosidase inhibitor isolated from the fruiting body of *Ganoderma lucidum*. *Phytomedicine*, 18(12), 1053–1055. doi:10.1016/j.phymed.2011.03.011
- Faulstich, H. (2005). Mushroom Toxins. In Z. E.Sikorski & W. M. Dałbrowski (Eds.), *Toxins in Food* (pp. 65–83). Boca Raton: CRC Press. doi:10.1017/CB09781107415324.004
- Fukushima, M., Nakano, M., Morii, Y., Ohashi, T., Fujiwara, Y., & Sonoyama, K. (2000). Hepatic LDL receptor mRNA in rats is increased by dietary mushroom (*Agaricus bisporus*) fiber and sugar beet fiber. *The Journal of Nutrition*, 130(9), 2151–2156.
- Gao, W., Sun, Y., Chen, S., Zhang, J., Kang, J., Wang, Y., ... Kang, Y. (2013). Mushroom lectin enhanced immunogenicity of HBV DNA vaccine in C57BL/6 and HBsAg-transgenic mice. *Vaccine*, 31(18), 2273–2280.

doi:10.1016/j.vaccine.2013.02.062

- Garcia, J., Costa, V. M., Carvalho, A., Baptista, P., de Pinho, P. G., de Lourdes Bastos, M., & Carvalho, F. (2015). Amanita phalloides poisoning: Mechanisms of toxicity and treatment. *Food and Chemical Toxicology*, 86, 41–55. doi:10.1016/j.fct.2015.09.008
- Garcia, J., Costa, V. M., Carvalho, A. T. P., Silvestre, R., Duarte, J. A., Dourado, D. F. A. R., ... Carvalho, F. (2015). A breakthrough on Amanita phalloides poisoning: an effective antidotal effect by polymyxin B. *Archives of Toxicology*. doi:10.1007/s00204-015-1582-x
- Grube, B. J., Eng, E. T., Kao, Y.-C., Kwon, A., & Chen, S. (2001). White Button Mushroom Phytochemicals Inhibit Aromatase Activity and Breast Cancer Cell Proliferation. *J. Nutr.*, 131(12), 3288–3293. Disponível em <http://jn.nutrition.org/content/131/12/3288>
- Gu, Y.-H., & Belury, M. a. (2005). Selective induction of apoptosis in murine skin carcinoma cells (CH72) by an ethanol extract of Lentinula edodes. *Cancer Letters*, 220(1), 21–28. doi:10.1016/j.canlet.2004.06.037
- Guillamón, E., García-Lafuente, A., Lozano, M., D'Arrigo, M., Rostagno, M. a., Villares, A., & Martínez, J. A. (2010). Edible mushrooms: Role in the prevention of cardiovascular diseases. *Fitoterapia*, 81(7), 715–723. doi:10.1016/j.fitote.2010.06.005
- Guo, Z., Hu, Y., Wang, D., Ma, X., Zhao, X., Zhao, B., ... Liu, P. (2009). Sulfated modification can enhance the adjuvanticity of lentinan and improve the immune effect of ND vaccine. *Vaccine*, 27(5), 660–5. doi:10.1016/j.vaccine.2008.11.038
- Hajslová, J., & Schulzova, V. (2008). Mushroom Toxins. In J. Gilbert & H. Z. Senyuva (Eds.), *Bioactive compounds in foods* (pp. 111–133). Oxford: Blackwell Publishing.
- Hamano, K., Gohra, H., Katoh, T., Fujimura, Y., Zempo, N., & Esato, K. (1999). The preoperative administration of lentinan ameliorated the impairment of natural killer activity after cardiopulmonary bypass. *Int J Immunopharmacol*, 21(8), 531–540. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458542>
- Hamuro, J., Takatsuki, F., Suga, T., Kikuchi, T., & Suzuki, M. (1994). Synergistic antimetastatic effects of lentinan and interleukin 2 with pre- and post-operative treatments. *Japanese Journal of Cancer Research*, 85, 1288–1297.
- Hearst, R., Nelson, D., McCollum, G., Millar, B. C., Maeda, Y., Goldsmith, C. E., ... Moore, J. E. (2009). An examination of antibacterial and antifungal properties

- of constituents of Shiitake (*Lentinula edodes*) and Oyster (*Pleurotus ostreatus*) mushrooms. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 15(1), 5–7. doi:10.1016/j.ctcp.2008.10.002
- Hirasawa, M., Shouji, N., Neta, T., Fukushima, K., & Takada, K. (1999). Three kinds of antibacterial substances from *Lentinus edodes* (Berk.) Sing. (Shiitake, an edible mushroom). *International Journal of Antimicrobial Agents*, 11(2), 151–157. doi:10.1016/S0924-8579(98)00084-3
- Ho, J. C. K., Konerding, M. a, Gaumann, a, Groth, M., & Liu, W. K. (2004). Fungal polysaccharopeptide inhibits tumor angiogenesis and tumor growth in mice. *Life Sciences*, 75(11), 1343–56. doi:10.1016/j.lfs.2004.02.021
- Hossain, S., Hashimoto, M., Choudhury, E. E. K., Alam, N., Hussain, S., Hasan, M., ... Mahmud, I. (2003). Dietary mushroom (*Pleurotus ostreatus*) ameliorates atherogenic lipid in hypercholesterolaemic rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 30(7), 470–475. doi:10.1046/j.1440-1681.2003.03857.x
- Hu, S.-H., Wang, J.-C., Lien, J.-L., Liaw, E.-T., & Lee, M.-Y. (2006). Antihyperglycemic effect of polysaccharide from fermented broth of *Pleurotus citrinopileatus*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 70(1), 107–113. doi:10.1007/s00253-005-0043-5
- Huang, C.-Y., Chen, J. Y.-F., Wu, J.-E., Pu, Y.-S., Liu, G.-Y., Pan, M.-H., ... Hour, T.-C. (2010). Ling-Zhi Polysaccharides Potentiate Cytotoxic Effects of Anticancer Drugs against Drug-Resistant Urothelial Carcinoma Cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(15), 8798–8805. doi:10.1021/jf1020158
- Huang, H.-Y., Korivi, M., Chaing, Y.-Y., Chien, T.-Y., & Tsai, Y.-C. (2012). *Pleurotus tuber-regium* Polysaccharides Attenuate Hyperglycemia and Oxidative Stress in Experimental Diabetic Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, 1–8. doi:10.1155/2012/856381
- Hwang, H. J., Kim, S. W., Lim, J. M., Joo, J. H., Kim, H. O., Kim, H. M., & Yun, J. W. (2005). Hypoglycemic effect of crude exopolysaccharides produced by a medicinal mushroom *Phellinus baumii* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sciences*, 76, 3069–3080. doi:10.1016/j.lfs.2004.12.019
- Ina, K., Kataoka, T., & Ando, T. (2013). The use of lentinan for treating gastric cancer. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 13(5), 681–8. doi:10.2174/1871520611313050002
- Ito, K., Nakazato, H., Koike, A., Takagi, H., Saji, S., Baba, S., ... Ohashi, Y. (2004). Long-term effect of 5-fluorouracil enhanced by intermittent administration of polysaccharide K after curative resection of colon cancer. A randomized

- controlled trial for 7-year follow-up. *International Journal of Colorectal Disease*, 19(2), 157–64. doi:10.1007/s00384-003-0532-x
- Itoh, H., Ito, H., & Hibasami, H. (2008). Blazein of a new steroid isolated from *Agaricus blazei* Murrill (himematsutake) induces cell death and morphological change indicative of apoptotic chromatin condensation in human lung cancer LU99 and stomach cancer KATO III cells. *Oncology Reports*, 20, 1359–1361. doi:10.3892/or\_00000152
- Jedinak, A., Dudhgaonkar, S., Wu, Q.-L., Simon, J., & Sliva, D. (2011). Anti-inflammatory activity of edible oyster mushroom is mediated through the inhibition of NF- $\kappa$ B and AP-1 signaling. *Nutrition Journal*, 10(1), 52. doi:10.1186/1475-2891-10-52
- Jeong, S. C., Jeong, Y. T., Yang, B. K., Islam, R., Koyyalamudi, S. R., Pang, G., ... Song, C. H. (2010). White button mushroom (*Agaricus bisporus*) lowers blood glucose and cholesterol levels in diabetic and hypercholesterolemic rats. *Nutrition Research*, 30(1), 49–56. doi:10.1016/j.nutres.2009.12.003
- Jesenak, M., Majtan, J., Rennerova, Z., Kyselovic, J., Banovcin, P., & Hrubisko, M. (2013). Immunomodulatory effect of pleuran ( $\beta$ -glucan from *Pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections. *International Immunopharmacology*, 15(2), 395–399. doi:10.1016/j.intimp.2012.11.020
- Jo Feeney, M., Miller, A. M., & Roupas, P. (2014). Mushrooms—Biologically Distinct and Nutritionally Unique. *Nutrition Today*, 49(6), 301–307. doi:10.1097/NT.0000000000000063
- Johnson, M. W., Andrew Sewell, R., & Griffiths, R. R. (2012). Psilocybin dose-dependently causes delayed, transient headaches in healthy volunteers. *Drug and Alcohol Dependence*, 123(1-3), 132–140. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.10.029
- Kalač, P. (2009). Chemical composition and nutritional value of European species of wild growing mushrooms: A review. *Food Chemistry*, 113(1), 9–16. doi:10.1016/j.foodchem.2008.07.077
- Kalaras, M. D., Beelman, R. B., & Elias, R. J. (2012). Effects of postharvest pulsed uv light treatment of white button mushrooms (*Agaricus bisporus*) on vitamin D2 content and quality attributes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(1), 220–225. doi:10.1021/jf203825e
- Kawagishi, H., Mitsunaga, S. I., Yamawaki, M., Ido, M., Shimada, A., Kinoshita, T., ... Chiba, S. (1997). A lectin from mycelia of the fungus *Ganoderma lucidum*. *Phytochemistry*, 44(1), 7–10. doi:10.1016/S0031-9422(96)00492-X

- Kawagishi, H., & Zhuang, C. (2008). Compounds for dementia from *Hericium erinaceum*. *Drugs of the Future*, 33(2), 149–155. doi:10.1358/dof.2008.033.02.1173290
- Khatun, K., Mahtab, H., Khanam, P. A., Sayeed, M. A., & Khan, A. K. A. (2007). Oyster mushroom reduced blood glucose and cholesterol in diabetic subjects. *Mymensingh Med J*, 16.
- Kim, H. W., & Kim, B. . (2002). Recent advances on the biologically active triterpenoids of *Ganoderma lucidum*. In Z. . Lin (Ed.), *Ganoderma: Genetics, Chemistry, Pharmacology and Therapeutics* (pp. 10–19). Beijing: Beijing Medical University Press.
- Kino, K., Mizumoto, K., Sone, T., Yamaji, T., Watanabe, J., Yamashita, A., ... Tsunoo, H. (1990). An immunomodulating protein, Ling Zhi-8 (LZ-8) prevents insulinitis in non-obese diabetic mice. *Diabetologia*, 33(12), 713–718.
- Kirchmair, M., & Pöder, R. (2011). Fatal renal failure caused by *Cortinarius* mushrooms. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 26(3), 487–8; author reply 489–90. doi:10.1007/s00467-010-1664-1
- Kozarski, M., Klaus, A., Niksic, M., Jakovljevic, D., Helsper, J. P. F. G., & Van Griensven, L. J. L. D. (2011). Antioxidative and immunomodulating activities of polysaccharide extracts of the medicinal mushrooms *Agaricus bisporus*, *Agaricus brasiliensis*, *Ganoderma lucidum* and *Phellinus linteus*. *Food Chemistry*, 129(4), 1667–1675. doi:10.1016/j.foodchem.2011.06.029
- Kraehenmann, R., Preller, K. H., Scheidegger, M., Pokorny, T., Bosch, O. G., Seifritz, E., & Vollenweider, F. X. (2015). Psilocybin-Induced Decrease in Amygdala Reactivity Correlates with Enhanced Positive Mood in Healthy Volunteers. *Biological Psychiatry*, 78(8), 572–581. doi:10.1016/j.biopsych.2014.04.010
- Kubota, T., Asawa, Y., Miura, I., & Mori, H. (1982). Structures of ganoderic acid A and B, two new lanostane type bitter triterpenes from *Ganoderma lucidum*. *Helv. Chim. Acta*, 65, 611–619.
- Kuo, M. (2004). *Agaricus bisporus*: The Button Mushroom. Acedida em Outubro 16, 2015, from [http://www.mushroomexpert.com/agaricus\\_bisporus.html](http://www.mushroomexpert.com/agaricus_bisporus.html)
- Kupfahl, C., Geginat, G., & Hof, H. (2006). Lentinan has a stimulatory effect on innate and adaptive immunity against murine *Listeria monocytogenes* infection. *International Immunopharmacology*, 6, 686–696. doi:10.1016/j.intimp.2005.10.008
- Kurashige, S., Akuzawa, Y., & Endo, F. (1997). Effects of *Lentinus edodes*, *Grifola frondosa* and *Pleurotus ostreatus* administration on cancer outbreak, and activities of macrophages and lymphocytes in mice treated with a carcinogen,

- N-butyl-N-butanolnitrosoamine. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 19(2), 175–183. doi:10.3109/08923979709007657
- Lavi, I., Friesem, D., Geresh, S., Hadar, Y., & Schwartz, B. (2006). An aqueous polysaccharide extract from the edible mushroom *Pleurotus ostreatus* induces anti-proliferative and pro-apoptotic effects on HT-29 colon cancer cells. *Cancer Letters*, 244(1), 61–70. doi:10.1016/j.canlet.2005.12.007
- Lee, S.-J., Kim, S.-K., Choi, W.-S., Kim, W.-J., & Moon, S.-K. (2009). Cordycepin causes p21WAF1-mediated G2/M cell-cycle arrest by regulating c-Jun N-terminal kinase activation in human bladder cancer cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 490(2), 103–109. doi:10.1016/j.abb.2009.09.001
- Liang, B., Guo, Z., Xie, F., & Zhao, A. (2013). Antihyperglycemic and antihyperlipidemic activities of aqueous extract of *Hericium erinaceus* in experimental diabetic rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13(1), 253. doi:10.1186/1472-6882-13-253
- Lindequist, U., Jülich, W.-D., & Witt, S. (2015). *Ganoderma pfeifferi* - A European relative of *Ganoderma lucidum*. *Phytochemistry*, 114, 102–108. doi:10.1016/j.phytochem.2015.02.018
- Liu, W., Wang, H., Pang, X., Yao, W., & Gao, X. (2010). Characterization and antioxidant activity of two low-molecular-weight polysaccharides purified from the fruiting bodies of *Ganoderma lucidum*. *International Journal of Biological Macromolecules*, 46(4), 451–457. doi:10.1016/j.ijbiomac.2010.02.006
- Liu, Y., Sun, J., Rao, S., Su, Y., & Yang, Y. (2013). Antihyperglycemic, antihyperlipidemic and antioxidant activities of polysaccharides from *Catathelasma ventricosum* in streptozotocin-induced diabetic mice. *Food and Chemical Toxicology*, 57, 39–45. doi:10.1016/j.fct.2013.03.001
- Mansour, A., Daba, A., Baddour, N., El-Saadani, M., & Aleem, E. (2012). Schizophyllan inhibits the development of mammary and hepatic carcinomas induced by 7,12 dimethylbenz(α)anthracene and decreases cell proliferation: comparison with tamoxifen. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 138(9), 1579–96. doi:10.1007/s00432-012-1224-0
- Manzi, P., Marconi, S., Aguzzi, A., & Pizzoferrato, L. (2004). Commercial mushrooms: Nutritional quality and effect of cooking. *Food Chemistry*, 84, 201–206. doi:10.1016/S0308-8146(03)00202-4
- Manzi, P., & Pizzoferrato, L. (2000). Beta-glucans in edible mushrooms, 68, 315–318.
- Markova, N., Kussovski, V., Drandarska, I., Nikolaeva, S., Georgieva, N., &

- Radoucheva, T. (2003). Protective activity of Lentinan in experimental tuberculosis. *International Immunopharmacology*, 3(10-11), 1557–62. doi:10.1016/S1567-5769(03)00178-4
- Markova, N., Kussovski, V., Radoucheva, T., Dilova, K., & Georgieva, N. (2002). Effects of intraperitoneal and intranasal application of Lentinan on cellular response in rats. *International Immunopharmacology*, 2(12), 1641–5. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12469938>
- Mattila, P., Suonpaa, K., & Vieno Piironen. (2000). Functional properties of edible mushrooms. *Nutrition Reviews*, 54, S91–S93. doi:10.1016/S0899-9007(00)00341-5
- Miles, P. G., & Chang, S. T. (2004). *Mushrooms: Cultivation, Nutritional Value, Medicinal Effect, and Environmental Impact* (2nd ed.). Boca Raton, Florida: CRC Press.
- Mizuno, T., Sakai, T., & Chihara, G. (1995). Health foods and medicinal usage of mushrooms. *Food Reviews International*, 11(1), 69–81. doi:10.1080/87559129509541020
- Moon, I. J., Chung, S. R., & Jeune, K. . (1995). Mitotic stimulation and cancer cell agglutination of the lectin from *Lentinus edodes*. *Yakhak Hoeji*, 39(3), 260–267.
- Nagaraja, P., Thangavelu, A., Nair, H., & Kumwenda, M. (2015). Successful living related kidney transplantation for end-stage renal failure caused by orellanine syndrome. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*, 108(5), 413–5. doi:10.1093/qjmed/hcs201
- Nanba, H., & Kubo, K. (1997). Effect of Maitake D-Fraction on Cancer Prevention. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 833(1), 204–207. doi:10.1111/j.1749-6632.1997.tb48611.x
- Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2013). Carbohydrates as Informational Molecules: The Sugar Code. In *Lehninger Principles of Biochemistry* (6th ed., pp. 269–273). Basingstoke: W.H. Freeman.
- Neyrinck, A. M., Bindels, L. B., De Backer, F., Pachikian, B. D., Cani, P. D., & Delzenne, N. M. (2009). Dietary supplementation with chitosan derived from mushrooms changes adipocytokine profile in diet-induced obese mice, a phenomenon linked to its lipid-lowering action. *International Immunopharmacology*, 9(6), 767–73. doi:10.1016/j.intimp.2009.02.015
- Ng, T. B., Ngai, P. H. K., & Xia, L. (2006). An agglutinin with mitogenic and antiproliferative activities from the mushroom *Flammulina velutipes*. *Mycologia*, 98(2), 167–71. doi:10.3852/mycologia.98.2.167

- Ngai, P. H. K., & Ng, T. B. (2003). Lentin, a novel and potent antifungal protein from shitake mushroom with inhibitory effects on activity of human immunodeficiency virus-1 reverse transcriptase and proliferation of leukemia cells. *Life Sciences*, 73(26), 3363–3374. doi:10.1016/j.lfs.2003.06.023
- Ngai, P. H. K., & Ng, T. B. (2004). A mushroom (*Ganoderma capense*) lectin with spectacular thermostability, potent mitogenic activity on splenocytes, and antiproliferative activity toward tumor cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 314(4), 988–993. doi:10.1016/j.bbrc.2003.12.196
- Nichols, D. E. (2004). Hallucinogens. *Pharmacology & Therapeutics*, 101(2), 131–181. doi:10.1016/j.pharmthera.2003.11.002
- Nilsson, U. a., Nyström, J., Buvall, L., Ebefors, K., Björnson-Granqvist, A., Holmdahl, J., & Haraldsson, B. (2008). The fungal nephrotoxin orellanine simultaneously increases oxidative stress and down-regulates cellular defenses. *Free Radical Biology and Medicine*, 44(8), 1562–1569. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2008.01.017
- Oba, K., Kobayashi, M., Matsui, T., Koderu, Y., & Sakamoto, J. (2009). Individual patient based meta-analysis of lentinan for unresectable/recurrent gastric cancer. *Anticancer Research*, 29(7), 2739–45. doi:29/7/2739 [pii]
- Öztürk, M., Duru, M. E., Kivrak, S., Mercan-Doğan, N., Türkoglu, A., & Özler, M. A. (2011). In vitro antioxidant, anticholinesterase and antimicrobial activity studies on three *Agaricus* species with fatty acid compositions and iron contents: a comparative study on the three most edible mushrooms. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 49(6), 1353–60. doi:10.1016/j.fct.2011.03.019
- Ozzard, a, Hear, G., Morrison, G., & Hoskin, M. (2008). Vitamin D deficiency treated by consuming UVB-irradiated mushrooms. *The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 58(554), 644–5. doi:10.3399/bjgp08X341959
- Park, S.-Y., Murphy, S. P., Wilkens, L. R., Nomura, A. M. Y., Henderson, B. E., & Kolonel, L. N. (2007). Calcium and vitamin D intake and risk of colorectal cancer: the Multiethnic Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*, 165(7), 784–793. doi:10.1093/aje/kwk069
- Patel, S., & Goyal, A. (2012). Recent developments in mushrooms as anti-cancer therapeutics: a review. *3 Biotech*, 2(1), 1–15. doi:10.1007/s13205-011-0036-2
- Paterson, R. R. M. (2008). Cordyceps - A traditional Chinese medicine and another fungal therapeutic biofactory? *Phytochemistry*, 69(7), 1469–1495.

doi:10.1016/j.phytochem.2008.01.027

- Phillips, K. M., & Rasor, A. S. (2013). A Nutritionally Meaningful Increase in Vitamin D in Retail Mushrooms is Attainable by Exposure to Sunlight Prior to Consumption. *Journal of Nutrition & Food Sciences*, 03(06). doi:10.4172/2155-9600.1000236
- Reis, F. S., Barros, L., Martins, A., & Ferreira, I. C. F. R. (2012). Chemical composition and nutritional value of the most widely appreciated cultivated mushrooms: An inter-species comparative study. *Food and Chemical Toxicology*, 50(2), 191–197. doi:10.1016/j.fct.2011.10.056
- Ren, G., Zhao, Y., Yang, L., & Fu, C. (2008). Anti-proliferative effect of clitocine from the mushroom *Leucopaxillus giganteus* on human cervical cancer HeLa cells by inducing apoptosis. *Cancer Letters*, 262(2), 190–200. doi:10.1016/j.canlet.2007.12.013
- Roupas, P., Keogh, J., Noakes, M., Margetts, C., & Taylor, P. (2010). Mushrooms and agaritine: A mini-review. *Journal of Functional Foods*, 2(2), 91–98. doi:10.1016/j.jff.2010.04.003
- Ruan, W., & Popovich, D. G. (2012). Ganoderma lucidum triterpenoid extract induces apoptosis in human colon carcinoma cells (Caco-2). *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 2(3), 203–209. doi:10.1016/j.bionut.2012.03.004
- Saito, H., Ohki, T., & Sasaki, T. (1979). A <sup>13</sup>C-nuclear magnetic resonance study of polysaccharide gels. Molecular architecture in the gels consisting of fungal, branched (1 / 3)-b-D-glucans (lentinan and schizophyllan) as manifested by conformational changes induced by sodium hydroxide. *Carbohydrate Research*, 58, 293–305.
- Saito, H., Ohki, T., Takasuka, N., & Sasaki, T. (1977). A <sup>13</sup>C-N.M.R.-Spectral study of a gel-forming, branched (1 / 3)-b-D-glucan, (lentinan) from *Lentinus edodes*, and its acid-degraded fractions. Structure, and dependence of conformation on the molecular weight. *Carbohydrate Research*, 58, 293–305.
- Sasaki, T., & Takasuka, N. (1976). Further study of the structure of lentinan, an anti-tumor polysaccharide from *Lentinus edodes*. *Carbohydrate Research*, 47, 99e104.
- Shanely, R. A., Nieman, D. C., Knab, A. M., Gillitt, N. D., Meaney, M. P., Jin, F., ... Cialdella-Kam, L. (2014). Influence of vitamin D mushroom powder supplementation on exercise-induced muscle damage in vitamin D insufficient high school athletes. *Journal of Sports Sciences*, 32(April 2015), 670–9. doi:10.1080/02640414.2013.847279
- She, Q., Ng, T., & Liu, W. (1998). A Novel Lectin with Potent Immunomodulatory

- Activity Isolated from Both Fruiting Bodies and Cultured Mycelia of the Edible Mushroom *Volvarela volvacea*, *111*(247), 106–111.
- Shephard, S. E., & Schlatter, C. (1998). Covalent Binding of Agaritine to DNA In Vivo. *Food and Chemical Toxicology*, *36*, 971–974.
- Shi, M., Zhang, Z., & Yang, Y. (2013). Antioxidant and immunoregulatory activity of *Ganoderma lucidum* polysaccharide (GLP). *Carbohydrate Polymers*, *95*(1), 200–206. doi:10.1016/j.carbpol.2013.02.081
- Simon, R. R., Phillips, K. M., Horst, R. L., & Munro, I. C. (2011). Vitamin D mushrooms: comparison of the composition of button mushrooms (*Agaricus bisporus*) treated postharvest with UVB light or sunlight. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *59*(16), 8724–32. doi:10.1021/jf201255b
- Skalicka-Woźniak, K., Szypowski, J., Łoś, R., Siwulski, M., Sobieralski, K., Głowniak, K., & Malm, A. (2012). Evaluation of polysaccharides content in fruit bodies and their antimicrobial activity of four *Ganoderma lucidum* (W Curt.: Fr.) P. Karst. strains cultivated on different wood type substrates. *Acta Societatis Botanicorum Poloniae*, *81*(1), 17–21. doi:10.5586/asbp.2012.001
- Sliva, D., Loganathan, J., Jiang, J., Jedinak, A., Lamb, J. G., Terry, C., ... Dudhgaonkar, S. (2012). Mushroom *Ganoderma lucidum* Prevents Colitis-Associated Carcinogenesis in Mice. *PLoS ONE*, *7*(10), 1–13. doi:10.1371/journal.pone.0047873
- Smith, H., Doyle, S., & Murphy, R. (2015). Filamentous fungi as a source of natural antioxidants. *Food Chemistry*, *185*, 389–397. doi:10.1016/j.foodchem.2015.03.134
- Smith, J., Rowan, N., & Sullivan, R. (2002). *Medicinal Mushrooms: Their therapeutic properties and current medical usage with special emphasis on cancer treatments*. British Library.
- Sorimachi, K., Akimoto, K., Ikehara, Y., Inafuku, K., Okubo, a, & Yamazaki, S. (2001). Secretion of TNF-alpha, IL-8 and nitric oxide by macrophages activated with *Agaricus blazei* Murill fractions in vitro. *Cell Structure and Function*, *26*(2), 103–8. doi:10.1247/csf.26.103
- Stewart, B. W., & Wild, C. P. (Eds.). (2014). *World Cancer Report 2014*. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- Taguchi, T., Furue, H., Kimura, T., Kondo, T., Hattori, T., Itoh, I., & Ogawa, N. (1985). Results of phase III study of lentinan. *Gan To Kagaku Ryoho*, *12*(2), 366–378.
- Tang, W., Liu, J. W., Zhao, W. M., Wei, D. Z., & Zhong, J. J. (2006). Ganoderic acid T from *Ganoderma lucidum* mycelia induces mitochondria mediated apoptosis in lung cancer cells. *Life Sciences*, *80*(3), 205–211.

doi:10.1016/j.lfs.2006.09.001

- Tao, Y., Zhang, L., & Cheung, P. C. K. (2006). Physicochemical properties and antitumor activities of water-soluble native and sulfated hyperbranched mushroom polysaccharides. *Carbohydrate Research*, 341(13), 2261–9. doi:10.1016/j.carres.2006.05.024
- Taylor, P. R., Brown, G. D., Reid, D. M., Willment, J. a, Martinez-Pomares, L., Gordon, S., & Wong, S. Y. C. (2002). The  $\beta$ -glucan receptor, dectin-1, is predominantly expressed on the surface of cells of the monocyte/macrophage and neutrophil lineages. *Journal of Immunology*, 169(7), 3876–3882. doi:10.4049/jimmunol.169.7.3876
- Thakur, A., Pal, L., Ahmad, A., & Khan, M. I. (2007). Complex carbohydrate specificity of lectin from fruiting body of *Ganoderma lucidum*. A surface plasmon resonance study. *IUBMB Life*, 59(12), 758–64. doi:10.1080/15216540701663463
- Thakur, A., Rana, M., Lakhanpal, T. N., Ahmad, A., & Khan, M. I. (2007). Purification and characterization of lectin from fruiting body of *Ganoderma lucidum*. Lectin from *Ganoderma lucidum*. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, 1770, 1404–1412. doi:10.1016/j.bbagen.2007.05.009
- USDA. (n.d.). National Nutrient Database for Standard Reference Release 28. Acedido em Outubro 14, 2015, from <http://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods>
- Valverde, M. E., Hernández-pérez, T., & Paredes-lópez, O. (2015). Edible Mushrooms : Improving Human Health and Promoting Quality Life, 2015.
- Volman, J. J., Mensink, R. P., van Griensven, L. J. L. D., & Plat, J. (2010). Effects of alpha-glucans from *Agaricus bisporus* on ex vivo cytokine production by LPS and PHA-stimulated PBMCs; a placebo-controlled study in slightly hypercholesterolemic subjects. *European Journal of Clinical Nutrition*, 64(7), 720–726. doi:10.1038/ejcn.2010.32
- Wang, H., Gao, J., & Ng, T. B. (2000). A new lectin with highly potent antihepatoma and antisarcoma activities from the oyster mushroom *Pleurotus ostreatus*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 275(3), 810–816. doi:10.1006/bbrc.2000.3373
- Wang, H. X., Ng, T. B., & Ooi, V. E. C. (1999). Studies on purification of a lectin from fruiting bodies of the edible shiitake mushroom *Lentinus edodes*. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 31, 595–599. doi:10.1016/S1357-2725(99)00006-0
- Wang, S. Y., Hsu, M. L., Hsu, H. C., Tzeng, C. H., Lee, S. S., Shiao, M. S., & Ho, C. K. (1997). The anti-tumor effect of *Ganoderma lucidum* is mediated by cytokines

- released from activated macrophages and T lymphocytes. *International Journal of Cancer*, 70(6), 699–705. doi:10.1002/(SICI)1097-0215(19970317)70:6<699::AID-IJC12>3.0.CO;2-5
- Wasser, S. P. (2011). Current findings , future trends , and unsolved problems in studies of medicinal mushrooms, 1323–1332. doi:10.1007/s00253-010-3067-4
- Wasser, S. P. (2014). Medicinal mushroom science: Current perspectives, advances, evidences, and challenges. *Biomedical Journal*, 37(6), 345–56. doi:10.4103/2319-4170.138318
- Wong, Y. Y., Moon, A., Duffin, R., Barthet-Barateig, A., Meijer, H. A., Clemens, M. J., & de Moor, C. H. (2010). Cordycepin Inhibits Protein Synthesis and Cell Adhesion through Effects on Signal Transduction. *Journal of Biological Chemistry*, 285(4), 2610–2621. doi:10.1074/jbc.M109.071159
- Wood, M., & Stevens, F. (2014). California Fungi—Trametes versicolor. Acedido em Outubro 15, 2015, from [http://www.mykoweb.com/CAF/species/Trametes\\_versicolor.html](http://www.mykoweb.com/CAF/species/Trametes_versicolor.html)
- XiaoPing, C., Yan, C., ShuiBing, L., YouGuo, C., JianYun, L., & LanPing, L. (2009). Free radical scavenging of Ganoderma lucidum polysaccharides and its effect on antioxidant enzymes and immunity activities in cervical carcinoma rats. *Carbohydrate Polymers*, 77(2), 389–393. doi:10.1016/j.carbpol.2009.01.009
- Yamada, Y., Nanba, H., & Kuroda, H. (1990). Antitumor effect of orally administered extracts from fruiting bodies of Grifola frondosa (maitake). *Chemotherapy (Tokyo)*, 38(8), 790–796.
- Yang, H.-L. (2005). Ganoderic acid produced from submerged culture of Ganoderma lucidum induces cell cycle arrest and cytotoxicity in human hepatoma cell line BEL7402. *Biotechnology Letters*, 27(12), 835–838. doi:10.1007/s10529-005-6191-y
- Yang, Z. L., & Feng, B. (2013). What is the Chinese “Lingzhi”? – a taxonomic mini-review. *Mycology*, 4(1), 1–4. doi:10.1080/21501203.2013.774299
- Yilmaz, I., Ermis, F., Akata, I., & Kaya, E. (2015). A Case Study: What Doses of Amanita phalloides and Amatoxins Are Lethal to Humans? *Wilderness & Environmental Medicine*, 1–6. doi:10.1016/j.wem.2015.08.002
- Ying, Y.-M., Zhang, L.-Y., Zhang, X., Bai, H.-B., Liang, D.-E., Ma, L.-F., ... Zhan, Z.-J. (2014). Terpenoids with alpha-glucosidase inhibitory activity from the submerged culture of Inonotus obliquus. *Phytochemistry*, 108, 171–176. doi:10.1016/j.phytochem.2014.09.022
- Yoshida, O., Nakashima, H., Yoshida, T., Kaneko, Y., Yamamoto, I., Matsuzaki, K., ...

- Yamamoto, N. (1988). Sulfation of the immunomodulating polysaccharide lentinan: a novel strategy for antivirals to human immunodeficiency virus (HIV). *Biochemical Pharmacology*, *37*, 2887–2891.
- YouGuo, C., Zongji, S., & XiaoPing, C. (2009). Modulatory effect of Ganoderma lucidum polysaccharides on serum antioxidant enzymes activities in ovarian cancer rats. *Carbohydrate Polymers*, *78*(2), 258–262. doi:10.1016/j.carbpol.2009.03.030
- Yu, L., Fernig, D. G., Smith, J. A., Milton, J. D., & Rhodes, J. M. (1993). Reversible Inhibition of Proliferation of Epithelial Cell Lines by Agaricus bisporus (Edible Mushroom) Lectin. *Cancer Research*, *53*(19), 4627–4632.
- Yu, Z., LiHua, Y., Qian, Y., & Yan, L. (2009). Effect of Lentinus edodes polysaccharide on oxidative stress, immunity activity and oral ulceration of rats stimulated by phenol. *Carbohydr Polym*, *75*(1), 115–118. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2008.07.002
- Zembron-Lacny, a., Gajewski, M., Naczka, M., & Siatkowski, I. (2013). Effect of shiitake (Lentinus edodes) extract on antioxidant and inflammatory response to prolonged eccentric exercise. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, *64*(2), 249–254.
- Zhang, Y., Xu, X., & Zhang, L. (2008). Gel formation and low-temperature intramolecular conformation transition of a triple-helical polysaccharide lentinan in water. *Biopolymers*, *89*(10), 852–861. doi:10.1002/bip.21025
- Zhong, K., Tong, L., Liu, L., Zhou, X., Liu, X., Zhang, Q., & Zhou, S. (2015). Immunoregulatory and antitumor activity of schizophyllan under ultrasonic treatment. *International Journal of Biological Macromolecules*, *80*, 302–308. doi:10.1016/j.ijbiomac.2015.06.052
- Zong, A., Cao, H., & Wang, F. (2012). Anticancer polysaccharides from natural resources: A review of recent research. *Carbohydrate Polymers*, *90*(4), 1395–1410. doi:10.1016/j.carbpol.2012.07.026