

**CENTRO UNIVERSITÁRIO BARÃO DE MAUÁ**

**BIANCA MARIA BULGARELI SOBREIRA  
GIOVANA ANTUNIASSI RIBEIRO**

**BIOATIVOS FÚNGICOS CONTRA O CÂNCER: REVISÃO DE LITERATURA**

**Ribeirão Preto**

**2022**

**BIANCA MARIA BULGARELI SOBREIRA**  
**GIOVANA ANTUNIASSI RIBEIRO**

**BIOATIVOS FÚNGICOS CONTRA O CÂNCER: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Ciências Biológicas, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientadora: Profa. Dra. Lúcia Lopes

**Ribeirão Preto**

**2022**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

B615

Bioativos fúngicos contra o câncer: revisão de literatura/ Bianca Maria Bulgareli Sobreira; Giovana Antuniassi Ribeiro - Ribeirão Preto, 2022.

26p.il

Trabalho de conclusão do curso de Ciências Biológicas do Centro Universitário Barão de Mauá

Orientador: Dra. Lúcia Lopes

1. Bioativos fúngicos 2. Neoplasias 3. Fungos medicinais I. Sobreira, Bianca Maria Bulgareli II. Ribeiro, Giovana Antuniassi III. Lopes, Lúcia IV. Título

CDU 582.28

Bibliotecária Responsável: Maria Gabriela Farias Cobianchi CRB<sup>8</sup> 9914

**BIANCA MARIA BULGARELI SOBREIRA**

**GIOVANA ANTUNIASSI RIBEIRO**

**BIOATIVOS FÚNGICOS CONTRA O CÂNCER: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso de Ciências  
Biológicas do Centro Universitário Barão de  
Mauá para obtenção do título de bacharel.

Data de aprovação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Lúcia Lopes  
Centro Universitário Barão de Mauá – Ribeirão Preto

---

Profa. Me. Ana Rosa Crisci  
Centro Universitário Barão de Mauá – Ribeirão Preto

---

Profa. Dra. Valéria Cristina da Silva  
Centro Universitário Barão de Mauá – Ribeirão Preto

**Ribeirão Preto**

**2022**

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por estar sempre conosco em nossos melhores e piores momentos, nos dando oportunidades de sermos fortes e resilientes em todos esses anos, permitindo que entendamos a Sua vontade e trazendo tranquilidade ao nosso coração.

Também agradecemos às nossas famílias, pelo apoio, carinho e compreensão.

A nossa orientadora Professora Dra. Lúcia Lopes, pela atenção, carinho e por ser um referencial em pesquisa e em ensino.

Agradecemos a fundamental contribuição da Professora Dra. Mônica Magalhães Costa Zini, pela atenção e dedicação para o desenvolvimento desse estudo.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>7</b>
<b>2 PESQUISA BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>9</b>
<b>3 DESENVOLVIMENTO.....</b>	<b>10</b>
<b>3.1 Epidemiologia do câncer no Brasil .....</b>	<b>10</b>
<b>3.2 Fungos medicinais .....</b>	<b>10</b>
<b>3.3 Bioativos fúngicos no combate ao câncer .....</b>	<b>11</b>
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>17</b>
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>19</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>20</b>

## RESUMO

Os fungos são seres eucarióticos que apresentam a capacidade de degradar diferentes substratos e podem ser encontrados em diferentes nichos ecológicos, na forma de leveduras ou constituindo hifas. Tais micro-organismos são reconhecidos, genericamente, como bolores, mofos e cogumelos, alguns dos quais são comestíveis ou alucinógenos. Registros históricos mostram que os fungos são utilizados há muitos anos por populações humanas, com diversos objetivos para o consumo, de modo a fazer parte da cultura de diferentes povos. Evidências históricas descobertas recentemente, como a da penicilina (fungo *Penicillium notatum*) por Alexander Fleming (1881-1955), colocaram os fungos em evidência para estudos relativos à sua aplicação na área da saúde, e especialmente a partir da década de 70, acentuaram-se pesquisas com o objetivo de determinar a natureza da ação dos compostos biologicamente ativos, como as pesquisas acerca de potenciais efeitos antitumorais, anticarcinogênicos, antivirais, anti-inflamatórios, hipoglicemiantes, hipocolesterolêmicos, hipotensivos, entre outros. Assim, com o intuito de contribuir com ativos de origem biológica para o tratamento do câncer, vários estudos concentraram-se em encontrar ou esclarecer o mecanismo de ação de substâncias bioativas fúngicas capazes de atuar em diferentes estágios da carcinogênese ou mesmo na nutrição de pacientes oncológicos que passam por tratamentos convencionais. Nesse sentido, o objetivo desse estudo foi esclarecer se existem bioativos fúngicos úteis no combate ao câncer e quais são suas potenciais aplicações. Foi realizada uma revisão bibliográfica sobre os bioativos de fungos medicinais contra o câncer, ao todo foram usados 60 trabalhos em língua portuguesa e inglesa, entre os anos de 1970 e 2022. As buscas para encontrar artigos relevantes ao nosso tema, foram realizadas pela biblioteca eletrônica “Scientific Electronic Library Online” – SciELO/Brasil e Google Acadêmico. Pelos resultados observados, nota-se que os compostos bioativos de origem fúngica são úteis no tratamento do câncer, seja atuando como suplemento alimentar, seja atuando diretamente na supressão tumoral, existindo potencial para formulações farmacêuticas que utilizem tais bioativos em tratamentos oncológicos. Os dados sugerem benefícios variados de ação direta ou indireta sobre o desenvolvimento tumoral, o que melhora a qualidade de vida do paciente.

**Palavras-chave:** Fungos medicinais. Neoplasias. Auxílio dietético. Atividade antitumoral. Bioativos fúngicos.

## ABSTRACT

Fungi are eukaryotic beings that have the ability to degrade different substrates and can be found in different ecological niches, in the form of yeasts or forming hyphae. Such microorganisms are generally recognized as molds or mushrooms, some of which are edible or hallucinogenic. Historical records show that fungi have been used for many years by human populations, with different consumption objectives, in order to be part of the culture of different peoples. Recently discovered historical evidence, such as that of penicillin (*Penicillium notatum* fungus) by Alexander Fleming (1881-1955), put fungi in evidence for studies related to their application in the health area, and especially from the 1970s onwards, accentuated research with the aim of determining the nature of the action of biologically active compounds, such as research on potential antitumor, anticarcinogenic, antiviral, anti-inflammatory, hypoglycemic, hypocholesterolemic, hypotensive effects, among others.). Thus, with the aim of contributing with active ingredients of biological origin for the treatment of cancer, several studies have focused on finding or clarifying the mechanism of action of fungal bioactive substances capable of acting at different stages of carcinogenesis or even in the nutrition of cancer patients. undergoing conventional treatments. In this sense, the objective of this study was to clarify whether there are fungal bioactives useful in the fight against cancer and what are their potential applications. A bibliographical review was carried out on the bioactives of medicinal fungi against cancer, in all, 60 works in Portuguese and English were used, between the years 1970 and 2022. The searches to find articles relevant to our theme were carried out by the electronic library “Scientific Electronic Library Online” – SciELO/Brazil and Google Scholar. Based on the observed results, it is noted that bioactive compounds of fungal origin are useful in the treatment of cancer, either acting as a food supplement or acting directly in tumor suppression, with potential for pharmaceutical formulations that use such bioactives in oncological treatments. The data suggest varied benefits of direct or indirect action on tumor development, which improves the patient's quality of life.

**Keywords:** Medicinal fungi. Neoplasms. Dietary aid. Antitumor activity. Fungal bioactives.



## 1 INTRODUÇÃO

Os fungos são seres eucarióticos que apresentam a capacidade de degradar diferentes substratos e podem ser encontrados em diferentes nichos ecológicos, na forma de leveduras ou constituindo hifas. Tais micro-organismos são reconhecidos, genericamente, como bolores, mofos e cogumelos, alguns dos quais são comestíveis ou alucinógenos (ESPÓSITO; AZEVEDO, 2010). A nutrição desses micro-organismos é baseada em matéria orgânica, pois são essencialmente decompositores, de modo que atuam na reciclagem de matéria orgânica (ABREU; ROVIDA; PAMPHILE, 2015). Considerando os diferentes nichos e substratos para o desenvolvimento, os fungos apresentam grande versatilidade biológica, o que atende a diversos campos da biotecnologia, no tocante à obtenção de bioprodutos úteis para pesquisas aplicadas à medicina e à farmacologia.

Registros históricos mostram que os fungos são utilizados há muitos anos por populações humanas, com diversos objetivos para o consumo, de modo a fazer parte da cultura de diferentes povos. Sabe-se que na Guatemala, fungos eram usados em rituais místicos e medicinais e no primeiro livro chinês acerca de substâncias de interesse médico, o Shen Nung's Herbal, escrito há 2000 anos, é possível identificar registros dos efeitos benéficos de vários fungos para a saúde humana (AMAZONAS; SIQUEIRA, 2004).

Evidências históricas descobertas recentemente, como a da penicilina (fungo *Penicillium notatum*) por Alexander Fleming (1881-1955), colocaram os fungos em evidência para estudos relativos à sua aplicação na área da saúde e, especialmente a partir da década de 70, acentuaram-se pesquisas com o objetivo de determinar a natureza da ação dos compostos biologicamente ativos, como as pesquisas acerca de potenciais efeitos antitumorais, anticarcinogênicos, antivirais, anti-inflamatórios, hipoglicemiantes, hipocolesterolêmicos, hipotensivos, entre outros (MILES; CHANG, 1997; AMAZONAS; SIQUEIRA, 2004).

Nesse estudo, foram realizadas buscas a fim de identificar artigos que apresentem dados recentes acerca de bioativos fúngicos reconhecidos na literatura como promissores no tratamento do câncer ou que já tenham alguma aplicação clínica descrita na literatura. Nesse contexto, se faz necessário esclarecer o que é o câncer e quais são algumas de suas consequências clínicas. Em um organismo saudável o ciclo de proliferação celular é rigorosamente controlado para que as células constituam comunidades organizadas. Entretanto, as células cancerígenas não obedecem aos mecanismos de correção, e escapam dos mecanismos de controle do ciclo celular em razão de mutação no DNA. O dano celular pode ser transmitido

às células filhas, ocasionando a ocorrência de tumores, que se caracterizam pela proliferação celular anormal, cuja denominação correta é neoplasia (LOPES; OLIVEIRA; PRADO, 2002).

Em relação à ocorrência dos principais tipos de câncer na população, segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2002), os cinco principais tipos de câncer que mais ocorrem tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento são os tumores de pulmão, de cólon, reto e de estômago. Um estudo epidemiológico feito em São Paulo por Nishimoto *et al.* (2002), mostrou que os fatores de risco para o câncer de estômago nesta região foram o baixo nível sócio-econômico, tabagismo e baixo consumo de frutas e de vegetais. Entretanto, existem diferentes fatores que podem contribuir para a alteração genética e a progressão tumoral, tais como: herança de genes mutados, hábitos de vida ou exposição a agentes mutagênicos (INCA, 2011).

Atualmente, a remoção cirúrgica de tumores é um meio mais eficaz para o tratamento dessa condição, sendo complementada com radioterapia, quimioterapia e bioativos que possam ser administrados paralelamente para propiciar melhoria dos casos. De acordo com VILAR *et al.*, 2000, quando a referida doença é detectada na sua fase inicial, a chance de um tratamento eficaz é maior. Assim, com o intuito de contribuir com ativos de origem biológica para o tratamento do câncer, vários estudos concentraram-se em encontrar ou esclarecer o mecanismo de ação de substâncias bioativas fúngicas capazes de atuar em diferentes estágios da carcinogênese ou mesmo na nutrição de pacientes oncológicos que passam por tratamentos convencionais. O objetivo desse estudo foi esclarecer se existem bioativos fúngicos úteis no combate ao câncer e quais são suas potenciais aplicações.

## **2 PESQUISA BIBLIOGRÁFICA**

Para compor a revisão narrativa desse estudo, foram utilizadas publicações para o suporte teórico do tema “bioativos fúngicos no combate ao câncer”. As fontes de busca utilizadas foram: artigos científicos, teses, revisões bibliográficas e monografias sobre o referido tema, do ano de 1970 até 2022. Para a pesquisa das publicações sobre o assunto, foi utilizada a biblioteca eletrônica “Scientific Electronic Library Online” – SciELO/Brasil e Google Acadêmico.

A inclusão dos artigos para a análise proposta foi realizada a partir de dois critérios. A obtenção das publicações com base nas palavras-chave utilizadas nas buscas em bases de dados, sendo elas: fungos medicinais, neoplasias, auxílio dietético, atividade antitumoral e bioativos fúngicos e a aderência do conteúdo encontrado em cada publicação, com o propósito deste estudo. Para a realização da pesquisa foram utilizados artigos em língua portuguesa e inglesa.

### 3 DESENVOLVIMENTO

A apresentação desse estudo foi subdividida em diferentes seções para a abordagem do objetivo proposto.

#### 3.1 Epidemiologia do câncer no Brasil

A incidência de novos casos de câncer cresce no Brasil e avalia-se cerca de 625 mil novos casos no Brasil, para os anos de 2020 a 2022, sendo que as taxas brutas de incidências neoplásicas estimadas por 100 mil habitantes, conforme a localização primária são: próstata - 29,2%; mama em mulheres - 29,7%; cólon e reto - 18,3%; traqueia, brônquios e pulmão - 13,5%; estômago - 9,4%; colo do útero -7,4%; cavidade oral masculina -5,0% (SILVA; SILVA, 2022).

Outra estimativa que o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva traz é que, até o ano de 2030 está previsto um aumento para 21,7 milhões de novos casos e 13 milhões de óbitos por neoplasias malignas. Embora muitos fatores podem levar ao paciente a ter tal doença, como a mutação genética herdada, os principais fatores dos dias atuais são em decorrência dos hábitos de vida, principalmente em países de alta taxa de renda e o envelhecimento da população (INCA, 2020)

#### 3.2 Fungos medicinais

Fungos medicinais são aqueles que apresentam compostos bioativos com capacidade medicinal, sendo identificados em diferentes filos, como *Ascomycota* e *Basidiomycota*, por exemplo. Dentre eles, os que pertencem ao filo *Basidiomycota* têm se destacado na produção de compostos bioativos com atividade medicinal, sendo os representantes mais popularmente conhecidos desse grupo, os fungos do tipo orelha-de-pau, gelatinosos, formadores de ferrugem, fitopatológicos do tipo carvão, dentre outros (BISANÇÃO; POLONIO; GOLIAS, 2022). O referido grupo de fungos tem importância na alimentação, mas também em relação aos metabólitos primários que produzem, sendo referidos na prevenção, imunoestimulação e inibição do desenvolvimento tumoral (ZHANG *et al.* 2007).

### 3.3 Bioativos fúngicos no combate ao câncer

Os pacientes oncológicos podem sofrer com várias alterações metabólicas, algumas em razão do próprio câncer, que compromete as funções orgânicas do corpo, ou mesmo em virtude dos tratamentos terapêuticos (como a quimioterapia) e por seus hábitos como: tabagismo; alcoolismo; falta de legumes, verduras, grãos, entre outros, em sua alimentação. O comprometimento das funções orgânicas do corpo causado pela neoplasia maligna afeta a absorção proteico-calórica de ácidos graxos livres e intolerância à glicose (FORTES; NOVAES, 2006). Tais alterações metabólicas podem levar o paciente à desnutrição e diminuição da absorção dos nutrientes.

Nesse contexto, cogumelos medicinais podem ser utilizados como suplemento dietético no tratamento. A composição nutricional dos cogumelos varia de espécie para espécie, mas em geral, se têm os seguintes valores: minerais (08-10%), água (90%), fibras (03-32%), carboidratos (03-28%), proteína (10-40%), lipídio (02-08%). Como exemplo o *Agaricus bisporus* e o *shiitake* (*Lentinula edodes*), entre outras espécies, que contêm também em sua composição vitamina C e vitaminas do complexo B (BREENE, 1990).

Diferentes fungos com propriedades medicinais são usados em todo o mundo, devido aos ativos que apresentam. Alguns deles podem ser isolados e administrados a fim de suprimir o desenvolvimento tumoral ou agir como anti-inflamatórios, como por exemplo os fungos do gênero *Agaricus*. De acordo com Gonzaga (2006), esse gênero de cogumelos produz ativos constituídos por polissacarídeos, de ligação  $\beta$ -glicosídica, que mostraram eficácia antitumoral, por estimular o sistema imunológico (LO; CHEUNG, 2005), como já citado anteriormente sobre os cogumelos do gênero *Lentinus*.

Diversas formas de apresentação dos fungos medicinais pertencentes ao filo *Basidiomycota* podem ser utilizadas para o aproveitamento dos bioativos, tais como: infusões, alimentação ou suplementos alimentares. Estima-se que 85% dos medicamentos à base de fungos medicinais são extraídos dos corpos de frutificação dos mesmos e apenas 15% deles são derivados de um extrato obtido a partir do micélio (CHANG; MILES, 2004). Dentre os cogumelos de importância, para o aproveitamento dos bioativos para fins medicinais, estão o *Agaricus sylvaticus*, *Agaricus blazei* (Cogumelo-do-sol), *Grifola frondosa*, *Coriolus versicolor*, *Lentinus edodes* (*shiitake*).

De acordo com Firenzuoli, Gori e Lombardo (2008), os referidos micro-organismos comprovadamente produzem bioativos que atuam na supressão de neoplasias malignas. Porém,

essa ação antitumoral não atua diretamente nas células cancerosas, ela atua ativando a resposta imune do paciente (WASSER, 2002). Como visto em uma pesquisa feita em 70 países, foi observado um aumento das células *natural killer* (NK) em 53 destes países (DIAS; ABE; SCHWAN, 2004). Um fungo pertencente ao filo *Basidiomycota* (como todos os *Agaricus*) é o *Agaricus blazei* que tem origem no Brasil, na cidade de Piedade em São Paulo, considerado hoje um dos cogumelos com maior valor no mercado, também chamado de *Agaricus brasiliensis* (Cogumelo do Sol) é o cogumelo comestível e medicinal mais pesquisado pelas suas propriedades antitumorais e imunoestimulantes.

Essas propriedades se devem aos seus compostos bioativos, em sua maior parte e estudados, os polissacarídeos. São exemplos, as proteoglicanas com ligações  $\beta$ -1-6 na cadeia principal; glucanas com ligações  $\beta$ -1-3 na cadeia principal e ramificações de  $\beta$ -1-6; e glucanas  $\alpha$ -1-6 e  $\alpha$ -1-4 (ITO *et al.*, 1997; SANTA, 2006).

Alguns dos bioativos produzidos por fungos medicinais são a glucana e proteoglicanas, lectina, ergosterol, arginina, glutamina (Quadro 1).

<b>Quadro 1 - Algumas ações dos principais princípios bioativos contidos nos fungos medicinais.</b>	
Princípios bioativos	Ações
Glucana	Inibição do crescimento tumoral; ativação de células natural killer, linfócitos T e B, células complementares; elevação do número de macrófagos, monócitos, anticorpos, IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$ e TNF- $\alpha$ .
Proteoglicanas	Elevação da sobrevida de pacientes com câncer; promoção de alívio dos sintomas em pacientes oncológicos; estimulação das funções imunológicas; atuação na melhoria das funções do sistema retículo-endotelial.
Lectina	Atuação contra células cancerosas; inibição do crescimento de células cancerosas “in vitro” e “in vivo”; indução de apoptose nas células tumorais.
Ergosterol	Redução do volume e inibição do crescimento tumoral; inibição da neovascularização induzida pelo tumor em modelos experimentais.
Arginina	Inibição do crescimento tumoral; redução de perdas nitrogenadas; diminuição do tempo de internação hospitalar; elevação da atividade das células natural killer e T helper; estimulação da síntese de IL-1, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ ; elevação da imunidade pela liberação do hormônio de crescimento, produção de óxido nítrico, hidroxiprolina, citocinas e poliaminas.
Glutamina	Elevação da função imunológica e intestinal; redução da bacteriemia; diminuição dos danos na mucosa associados à quimioterapia; manutenção da integridade intestinal após quimioterapia e radioterapia; preservação do músculo esquelético; atuação na melhora do equilíbrio nitrogenado; diminuição do catabolismo; elevação da tolerância à quimioterapia.

Fonte: Adaptado de Fortes e Novaes (2006).

A glucana é um polissacarídeo, sendo as  $\beta$ -glucanas, polissacarídeos bioativos que atuam como estimulador do sistema imunológico dos animais e de humanos, a configuração

estrutural química mais conhecida por essa ação das  $\beta$ -glucanas é a  $\beta$ -1-3 na cadeia principal e ramificações de  $\beta$ -1-6 (MOHAMAD *et al.* 2015). A ação imunomoduladora da beta glucana começa quando, dentro do corpo, é percebida e identificada como uma ameaça ao organismo, ativando as células do sistema imunológico para começar uma resposta imune (CHAN; CHAN; SZE, 2009) e, após isso, esse polissacarídeo pode causar apoptose (morte celular) das células tumorais (CHATURVEDI *et al.*, 2018).

Estudos relatam que o extrato bruto de alguns cogumelos comestíveis têm a presença deste bioativo, causando a apoptose das células cancerígenas. Alguns exemplos de bioativos, são: *Agaricus subrufescens*, *Agaricus blazei* e *Leccinum vulpinum* (HETLAND *et al.* 2020; FAN *et al.* 2011; FERREIRA *et al.*, 2012). Os estudos sobre a glucana, contra o câncer, tiveram início na década de 70, quando Di Luzio *et al* (1979), comprovaram que a preparação de  $\beta$ -glucana de *S. cerevisiae* atuava na redução de tumores mamários e melanomas.

Na década de 90, Hofer e Pospisil (1997), realizaram um estudo que incluiu o tratamento de camundongos, anteriormente expostos à radiação, por bioativos fúngicos no qual foram administradas a  $\beta$ -glucana de *S. cerevisiae*. Segundo os pesquisadores, os resultados foram positivos, pois 100% dos camundongos tratados mostraram algum estímulo para a produção de células sanguíneas, o que contribuiu para a proteção contra efeitos da radiação e aumento dos sobreviventes expostos. Uma outra abordagem foi utilizada por Tricado e Martagh (2004 *apud* MAGNANI; CASTRO-GÓMEZ, 2008) a respeito da atividade desse bioativo frente aos efeitos antitumorais, da glucana fúngica, relacionando sua atividade à ativação dos leucócitos, estimulada pela atividade fagocítica e produção de citocinas.

Em relação ao uso de bioativos para a suplementação alimentar em pacientes oncológicos, Valadares (2010) verificou que a suplementação com os bioativos fúngicos isolados teve grande importância nos tratamentos do câncer de mama, no tocante à qualidade de vida de pacientes, pois foram observadas alterações gastrointestinais favoráveis, melhora nutricional, diminuição de vômitos e da anorexia nos pacientes analisados.

Dentre os bioativos referidos, os principais no combate ao câncer, de acordo com Silva, Mantovanini e Zingaretti (2015), são as substâncias glucanas e proteoglicanas (glucanas associadas a proteínas). Uma dessas substâncias muito citada em pesquisas antitumorais é o polissacarídeo 1-3 beta-D-glucana, específico da parede celular de fungos, uma vez que Surenjav *et al.* (2006) relatou que, em um estudo de aplicação clínica, esse bioativo isolado do cogumelo *Lentinus edodes* mostrou eficiência no aumento da imunidade celular do organismo. Os ensaios *in vitro* e *in vivo* foram realizados contra o tumor Sarcoma 180.

Outro estudo realizado para esse mesmo tumor, utilizou o polissacarídeo lentinan, do cogumelo comestível *Lentinus edodes*, (CHIHARA, 1970), isolado a partir de extratos aquosos do fungo e mostrou eficácia antitumoral reduzindo o tumor. Outro cogumelo que contém polissacarídeos, de ligação B-glicosídica, são os pertencentes ao grupo *Agaricus blazei*, que têm a capacidade de estimular o sistema imunológico, com ações antimutâgenicas e imunomoduladoras (MIZUNO *et al.* 1990). O grupo de fungos citados, ricos em polissacarídeos que previnem a oncogênese, tem em sua composição química em maior quantidade o grupo dos beta-glucanos: ligações de beta-(1→3) pela cadeia principal e pontos de ramificação beta-(1→6) indispensáveis para que ocorra a ação antitumoral do polissacarídeo.

Nesse sentido, o estímulo da resposta imune mediada por células é o resultado da modificação da resposta biológica das células tumorais, em razão do contato com os referidos glucanos. O principal componente envolvido nessa atividade biológica, é a formação de uma estrutura estereoespecífica que tem função importante no crescimento do fungo, atuando na adesão célula-célula (ligação intercelular), reconhecimento de carboidratos, entre outros (FUJIMIYA *et al.*, 1997). A referida estrutura, uma lectina, reconhece os açúcares e se liga a eles com estereoespecificidade, inibindo o desenvolvimento tumoral, imunomodulando a resposta do paciente e evitando a proliferação das células cancerosas. O referido bioativo pode ser consumido na forma de comprimidos, soluções e extrato aquoso (EVANGELISTA, 2018; KONSKA, 2006; SOUZA, 2014).

A atividade antitumoral também é referida ao ergosterol, tal efeito relaciona-se à inibição direta da angiogênese, que é induzida por tumores sólidos. O tratamento antitumoral com esse bioativo inclui variadas apresentações para a sua administração, tais como: lipossomas, nanopartículas, microemulsões e micelas poliméricas. A molécula ergosterol se destaca como um importante inibidor do crescimento tumoral, é uma molécula não seletiva e não apresenta toxicidade para as demais células (células normais), o que proporciona o incentivo do seu uso (FRANCISCO, 2017).

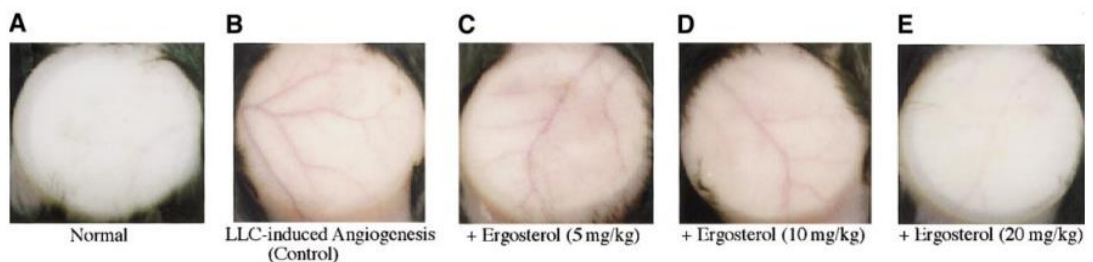
Segundo um experimento realizado por Li *et al.* (2015), com células cancerígenas *in vitro*, a utilização do ergosterol mostrou efeitos positivos no tratamento de células tumorais de camundongos, causando apoptose e inibindo a migração das referidas células e a formação de colônias de células cancerígenas. Para a realização do teste, foi utilizado extrato aquoso de *Amauroderma rude* para a obtenção desse esterol, que foi purificado e testado em diversas linhagens de célula cancerígena. Na formação de agregação das células cancerígenas, os pesquisadores notaram que ocorreu uma inibição da formação e da quantidade de unidades celulares (75 uM) e que o esterol realizou apoptose nas células cancerígenas (63 uM), o que



resultou em sobrevida de camundongos tratados com ergosterol em relação ao grupo controle sendo que o grupo tratado teve 10,9 semanas em relação ao grupo controle, com sobrevivência de 5,3 semanas.

Essa ação antitumoral também pôde ser constatada em pesquisa feita por Takaku, Kiamura, Okuda (2001), que mostraram que substâncias com potencial antitumoral, isoladas do fungo Basidiomiceto *Agaricus blazei Murill* (cogumelo do sol), foram testadas em camundongos transplantados com células cancerígenas. Doze horas após o implante, começou a ser realizada a administração de ergosterol purificado intraperitonealmente em doses de 5, 10 ou 20 mg/kg, durante 5 dias consecutivos. No sexto dia os ratos foram mortos e a medição da neovascularização induzida pelo tumor foi fotografada. No local onde foi implantado o tumor foi feita uma raspagem dos pelos a fim de facilitar a visualização (Figura 1).

**Figura 1 - (A) Meio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM), (B) controle, (C) 5 mg/kg, (D) 10 mg/kg e (E) 20 mg/kg de ergosterol.**



Fonte: TAKAKU; KIAMURA; OKUDA, (2001).

Os resultados desse trabalho mostraram que quanto maior a concentração do ergosterol administrado, menor a taxa de vascularização dos tumores sólidos. Em relação à arginina fúngica, estudos mostraram que a sua administração na forma de suplementação dietética em pacientes com câncer determinou inibição do crescimento tumoral e evitou o aparecimento de metástases, resultados que favorecem a expectativa de vida do enfermo.

De modo análogo, a inibição da divisão celular foi investigada pela participação do bioativo arginina, isolada de fungos, que foi testada em culturas de células cancerígenas *in vitro*. Esse estudo mostrou que culturas de células suplementadas na concentração de 1 mg/mL de arginina por dia, tiveram inibição da divisão celular, com apenas dois dias de tratamento (CHO-CHUNG *et al.*, 1981; NOVAE; BEA, 2004). Ainda no tocante à divisão celular de células tumorais, a glutamina foi testada quanto à capacidade de aumentar a quantidade de células do

intestino (LI *et al.*, 2015). Esse estudo mostrou que o organismo melhora a absorção dos nutrientes ingeridos (LOPES, 2008).

Ademais, a contribuição desse aminoácido para o combate ao desenvolvimento tumoral se justifica por promover a proliferação das células do sistema imunológico, agindo como fonte de energia, preservando o sistema, melhorando a ação de células fagocitárias como o macrófago (SILVA, 2012). De acordo com Demirkan, Savasx e Melli (2010), em altas concentrações, a glutamina fornece nitrogênio para a produção de nucleotídeos para macrófagos, linfócitos e tecido linfoide agregado ao intestino. As qualidades, verificadas nos estudos para esse bioativo, mostram seu potencial na suplementação dietética, atuando como antioxidante contra a toxicidade induzida pela quimioterapia no tratamento do câncer (CAO, *et al.*, 1998). Pode-se encontrar esse bioativo em diversos locais, entre eles, na levedura *Saccharomyces cerevisiae* (LEANDRO *et al.*, 2006).

Um importante estudo acerca desse bioativo na suplementação foi realizado por Boligon e Huth (2011). Fizeram parte do estudo 16 pacientes oncológicos, 8 deles para teste controle e 8 tratados com suplementação por via oral, de 20g de glutamina em pó, diluída em 40mL de água. O tratamento foi realizado juntamente com a utilização de radioterapia e quimioterapia, durando aproximadamente 60 dias. Os resultados mostraram um grau menor da mucosite oral, houve perda de peso em alguns pacientes, a nutrição dos doentes se manteve estável e adequada. O estudo considerou eficaz a suplementação oral de glutamina, beneficiando a qualidade de vida do paciente, reduzindo os efeitos colaterais da doença.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como visto ao longo do presente trabalho, muitos cogumelos comestíveis têm propriedades medicinais que estimulam o sistema imunológico e tem ação antitumoral, anti-inflamatória, antioxidante, imunorreguladora, entre outras (MENEZES, 2014). Em sua maior parte, isso se deve aos bioativos que esses fungos apresentam em sua base química, como as glucanas ( $\beta$  e  $\alpha$ ), proteoglicanas (glucanas agregadas a proteínas), lectina, ergosterol, arginina, glutamina. Os gêneros de cogumelos comestíveis com importância medicinal mais estudados são os *Agaricus* e *Lentinus*, mas outros cogumelos com a mesma finalidade foram citados nessa pesquisa como *Amauroderma rude*, *Leccinum vulpinum*, *Saccharomyces cerevisiae*, também são encontrados na literatura científica.

Com base no levantamento de estudos feitos neste trabalho, se chegou a resultados sobre os bioativos dos cogumelos medicinais e como eles atuam no tratamento de diferentes tumores. Contudo, essas informações foram reunidas para a organização do quadro II, que contém os cogumelos, seus bioativos, forma de ingestão, atividade biológica e referência, na devida sequência.

**Quadro 2 - Cogumelos e seus bioativos na ajuda do tratamento de câncer.** (continua)

Bioativos	Cogumelos	Forma de ingestão	Atividade biológica	Referência
Glucanas	<i>Agaricus sylvaticus</i> ; <i>Lentinus edodes</i> ; <i>Agaricus blazei</i> ; <i>Leccinum vulpinum</i> ;	Comprimidos, extratos aquosos, extratos brutos.	Antitumoral, imunoestimulante, redução de tumor, aumento das células natural killer, macrófagos, monócitos, neutrófilos, apoptose das células tumorais.	FORTES <i>et al.</i> 2010; SURENJAV <i>et al.</i> 2006; LO; CHEUNG, 2005; GODDEERIS, 2010; MIZUNO <i>et al.</i> 1990; CHATURVEDI <i>et al.</i> 2018.
Proteoglicanas	<i>Agaricus sylvaticus</i> ; <i>Agaricus blazei</i> ;	Comprimidos.	Antitumoral e imunoestimulante	SILVA, R. G.; MANTOVANINI; ZINGARETTI, 2015; GONZAGA 2006; ITO <i>et al.</i> 1997.
Lectina	<i>Lentinus edodes</i> ;	Comprimidos, soluções e extratos aquosos.	Antitumoral, imunomoduladora e antiproliferativa;	SOUZA 2014; EVANGELISTA, 2018.
Ergosterol	<i>Amauroderma rude</i> ; <i>Agaricus blazei</i> <i>Murill</i> ;	Extrato aquoso, intraperitonealmente em experimento.	Apoptose, inibição da migração das células e formação de colônias de células cancerígenas.	LI <i>et al.</i> 2015; TAKAKU; KIAMURA; OKUDA., 2001.

**Quadro 2 - Cogumelos e seus bioativos na ajuda do tratamento de câncer.** **(continuação)**

Bioativos	Cogumelos	Forma de ingestão	Atividade biológica	Referência
Arginina	<i>Agaricus sylvaticus</i> ;	Comprimidos e suplementação dietética.	Antitumoral, imunoestimulante, não aparecimento de metástases, relacionado a proliferação de células da mucosa intestinal, fibroblastos e linfócitos.	CHO-CHUNG <i>et al.</i> 1981; NOVAE; BEA, 2004; LI <i>et al.</i> 2010; SILVA, 2012; DEMIRKAN; SAVASX; MELLI, 2010.
Glutamina	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Extrato aquoso e suplementação dietética.	Ação antioxidante, redução dos efeitos colaterais de tumores.	CAO <i>et al.</i> 1998; BOLIGON; HUTH, 2011.

Fonte: Elaborado pelos autores.

Pelos resultados observados, nota-se que os compostos bioativos de origem fúngica são úteis no tratamento do câncer, seja atuando como suplemento alimentar, seja atuando diretamente na supressão tumoral. Portanto há potencial para formulações farmacêuticas que utilizem tais bioativos em tratamentos oncológicos.

Acerca do referido tema, muitos remédios terapêuticos à base dos bioativos fúngicos foram aprovados ao redor do mundo. Um deles é o lentinan, um polissacarídeo, com o  $\beta$ -glucano como seu principal bioativo constituinte, extraído e isolado do cogumelo comestível *Lentinula edodes* (Shiitake). Este medicamento é utilizado porque apresenta efeito imunoestimulador e antitumoral, sendo muito usado na Ásia como medicamento terapêutico adjuvante desde a década de 80 (ZHANG *et al.* 2019). Outro exemplo de medicamento com a mesma finalidade, feito a partir da extração de bioativos isolados de cogumelos comestíveis, é o PSK (krestin) um complexo proteoglicano isolado do fungo *Cariollus versicolor* que atua suprimindo o desenvolvimento do tumor (SUGIMACHI, K. *et al.* 1997).

As referidas imunomodulações, através da dieta com beta-glucanos fúngicos, atuam indiretamente sobre o câncer, pois atuam nas células do sistema imune do organismo, à medida que estimulam a proliferação dos macrófagos, monócitos, neutrófilos e células NK (GODDEERIS, 2010).

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Com base na revisão literária que constituiu esse estudo, o presente trabalho confirmou a importância dos fungos medicinais como fonte de bioativos para suplementação dietética, supressão tumoral e composição farmacêutica, com foco no combate ao câncer. Os dados sugerem benefícios variados de ação direta ou indireta sobre o desenvolvimento tumoral, o que melhora a qualidade de vida do paciente.

## REFERÊNCIAS

- ABREU, J. A. S. D.; ROVIDA, A. F. D. S.; PAMPHILE, J. A. Fungos de interesse: aplicações biotecnológicas. **Uningá Review**, Maringá - Paraná, v. 21, n. 1, p. 55-59, jan./mar. 2015. Disponível em: <https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/1613/1224>. Acesso em: 27 ago. 2022.
- AMAZONAS, M. A. L. A.; SIQUEIRA, P. **Champignon do Brasil (*Agaricus brasiliensis*): ciência, saúde e sabor**. Colombo: Embrapa Florestas, 2004. (Documentos, 85). Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/308244/1/doc85.PDF> . Acesso em: 24 nov. 2022.
- BISANÇÃO, V. R.; POLONIO, J. C.; GOLIAS, H. C. Cogumelos Basidiomycota: fontes de compostos com atividade anticâncer. **Arquivos do Mudi**, [s.l.], v. 26, n. 2, p. 29-46, 22 ago. 2022. Disponível em: <https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ArqMudi/article/view/63571/751375154677>. Acesso em: 23 out. 2022.
- BOLIGON, C. S.; HUTH, A. O impacto do uso de glutamina em pacientes com tumores de cabeça e pescoço em tratamento radioterápico e quimioterápico. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [s.l.], v. 57, n. 1, p. 31-38, 31 mar. 2011. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/683>. Acesso em: 19 nov. 2022.
- BREENE, W. M. Nutritional and medicinal value of speciality mushrooms. **Journal of Food Protection**, [s.l.], v. 53, n.10, p. 883-894. out. 1990. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/236646616\\_Nutritional\\_and\\_Medicinal\\_values\\_of\\_Mushrooms](https://www.researchgate.net/publication/236646616_Nutritional_and_Medicinal_values_of_Mushrooms). Acesso em: 14 nov. 2022.
- CAO, Y. *et al.* Fator de crescimento endotelial vascular C induz angiogênese in vivo. **Proceedings Of The National Academy of Sciences**, United States of America, v. 95, n. 24, p. 14389 –14394, 24 dez. 1998. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.95.24.14389>. Acesso em: 18 set. 2022.
- CHAN, G. C. F.; CHAN, W. K.; SZE, D. M. Y. The effects of  $\beta$ -glucan on human immune and cancer cells. **Journal of Hematology & Oncology**, [s.l.], v. 2, n. 1, p. 1-11, 2009. Disponível em: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-8722-2-25>. Acesso em: 22 out. 2022.
- CHANG, S.; MILES, G. P. **Mushrooms: cultivation, nutritional value, medicinal effect, and environmental impact**. 2. ed. Boca Raton: CRC Press, 2004. Disponível em: <https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.1201/9780203492086/mushrooms-shu-ting-chang-philip-miles>. Acesso em: 05 set. 2022.
- CHATURVEDI, V. K. *et al.* Medicinal mushroom: boon for therapeutic applications. **3 Biotech**, [s.l.], v. 8, n. 8, p. 1-20, 23 jul. 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13205-018-1358-0#citeas>. Acesso em: 02 nov. 2022.

- CHIHARA, G. *et al.* Fractionation and purification of the polysaccharides with marked antitumor activity, especially lentinan, from *Lentinus edodes* (Berk.) Sing. (an Edible Mushroom). **CANCER RESEARCH**, Tokyo – Japão, v. 30, n. 1, p. 2776–2781, nov. 1970. Disponível em: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/30/11/2776/477919/Fractionation-and-Purification-of-the>. Acesso em: 09 ago. 2022.
- CHO-CHUNG, Y. S. *et al.* Growth arrest and morphological change of human breast cancer cells by dibutyryl cyclic AMP and L-arginine. **Science**, [s.l.], v. 214, n. 4516, p. 77-79, 1981. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.6269181>. Acesso em: 8 jul. 2022.
- DEMIRKAN, A.; SAVASX, B.; MELLI, M. Endotoxin level in ischemia– reperfusion injury in rats: effect of glutamine pretreatment on endotoxin levels and gut morphology. **Nutrition**, New York, v. 26, n. 1, p. 106–111, jan. 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900709001750?via%3Dihub>. Acesso em: 08 jul. 2022.
- DI LUZIO, N. R. *et al.* Atividade inibitória de tumor e antibacteriana comparativa de glucana solúvel e particulada. **International Journal Of Cancer**. [s.l.], v. 24, n. 6, p. 773-779. 15 dez. 1979. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.2910240613>. Acesso em: 02 nov. 2022.
- DIAS, E. S.; ABE, C.; SCHWAN, R. F. Truths and myths about the mushroom *Agaricus blazei*. **Scientia Agricola**, [s.l.], v. 61, n. 5, p. 545-549, out. 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sa/a/VvYTnVkRSfympfpFHdNYDG/?lang=en&format=html>. Acesso em: 29 out. 2022.
- ESPÓSITO, E. E.; AZEVEDO, J. L. A. **Fungos: uma introdução à biologia, bioquímica e biotecnologia**. 2. ed. Caxias do Sul: Educs, 2010.
- EVANGELISTA, L. F. B. **Efeito hipoglicêmico da lectina de folhas de *Bauhinia monandra kurz.* (bmoll) em ratos Wistar com diabetes mellitus tipo 2**. 2018. 41 f. TCC (Graduação) - Curso de Biotecnologia, Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró, 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufersa.edu.br/handle/prefix/3203>. Acesso em: 20 nov. 2022.
- FAN, M. J. *et al.* Extratos brutos de *Agaricus brasiliensis* induzem apoptose em células CAL 27 de câncer oral humano através de uma via dependente de mitocôndrias. **In vivo**, Taiwan, v. 25, n. 3, p. 355-366, mar. 2011. Disponível em: <https://iv.iijournals.org/content/25/3/355.short>. Acesso em: 16 set. 2022.
- FERREIRA, I. C. F. R. *et al.* Cogumelos silvestres portugueses: valorização como alimentos funcionais e fonte de nutracêuticos *In: CENTRO DE INVESTIGAÇÃO DE MONTANHA. Livro de Atas do Fórum CIMO: Ciência e Desenvolvimento 2012*. Bragança: Escola Superior Agrária, Instituto Politécnico de Bragança, 2012, p. 64-69. Disponível em: <https://bibliotecadigital.ipb.pt/handle/10198/7844>. Acesso em: 02 set. 2022.

FIRENZUOLI, F.; GORI, L.; LOMBARTO, G. The Medicinal Mushroom *Agaricus blazei* Murrill: review of literature and pharmaco-toxicological problems. **Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine**, Empoli - Itália, v. 5, n. 1, p. 3-15, 2008. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2008/659263/>. Acesso em: 16 out. 2022.

FORTES, R. *et al.* Terapia nutricional com fungos medicinais em pacientes oncológicos: uma perspectiva no tratamento adjuvante do câncer. **Nutrição Brasil**, [s.l.], ano 9, n. 5, p. 309, set./out. 2010. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/LiviaTonucci/publication/260553166\\_Importancia\\_do\\_alho\\_Allium\\_sativum\\_L\\_na\\_saude\\_humana/links/00b7d5318abd874f09000000/Importancia-do-alho-Allium-sativum-L-na-saude-humana.pdf#page=38](https://www.researchgate.net/profile/LiviaTonucci/publication/260553166_Importancia_do_alho_Allium_sativum_L_na_saude_humana/links/00b7d5318abd874f09000000/Importancia-do-alho-Allium-sativum-L-na-saude-humana.pdf#page=38) . Acesso em: 10 abr. 2022.

FORTES, R. C.; NOVAES, M. R. C. G. Efeitos da suplementação dietética com cogumelos Agaricales e outros fungos medicinais na terapia contra o câncer. **Rev Bras Cancerol.** [s.l.], v. 52, n. 4, p. 363-71, out./ nov./dez. 2006. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/1851/1125>. Acesso em: 10 ago. 2022.

FRANCISCO, C. R. L. **Micoesteróis como agentes funcionalizantes**: ensaios de modificação química do ergosterol, estabilização de extratos de micoesteróis e desenvolvimento de aplicações. 2017. 123 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Qualidade e Segurança Alimentar, Instituto Politécnico de Bragança Escola Superior Agrária, Bragança, 2017. Disponível em: <https://www.proquest.com/openview/4451ebbfdaa7ace29bd6149334398d90/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2026366&diss=y>. Acesso em: 12 out. 2022.

FUJIMIYA, Y. *et al.* Selective tumoricidal effect of soluble proteoglycan extracted from the basidiomycete, *Agaricus blazei* Murill, mediated via natural killer cell activation and apoptosis. **Cancer Immunology, Immunotherapy**, [s.l.], v. 46, n. 3, p. 147-159, 18 maio 1998. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s002620050473#citeas>. Acesso em: 12 out. 2022.

GODDEERIS, B. M. Understanding nutritional immunomodulation: Th1 versus Th2. *In*: DOPPENBERG, J.; VAN DER AAR, P. **Dynamics in Animal Nutrition**. Holanda: Wageningen Wageningen Academic Pub. 2010. cap. 1. p. 15-29. Disponível em: <https://www.wageningenacademic.com/doi/epdf/10.3920/978-90-8686-706-6?role=tab>. Acesso em: 19 out. 2022.

GONZAGA, M. L. C. **Agaricus blazei Murill**: isolamento, caracterização estrutural e atividades biológicas dos polissacarídeos e/ou glicoconjugados presentes. 2006. 155 f. Tese (Doutorado) – Curso de Pós-Graduação em Química Inorgânica, Universidade Federal Do Ceará. Fortaleza, 2006. Disponível em: <https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/2082>. Acesso em: 07 jun. 2022.

HETLAND, G. *et al.* Antitumor, anti-inflammatory and antiallergic effects of *Agaricus blazei* mushroom extract and the related medicinal *Basidiomycetes* mushrooms, *Hericium erinaceus* and *Grifola frondosa*: a review of preclinical and clinical studies. **Nutrients**, [s.l.], v. 12, n. 5, p. 1339, 08 maio. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7285126/>. Acesso em: 25 jun. 2022.



HOFER, M.; POSPISIL, M. Glucan as stimulator of hematopoiesis in normal and gamma-irradiated mice. a survey of the authors' results. **International Journal Of Immunopharmacology**, [s.l.], v. 19, n. 9-10, p. 607-609, set. 1997. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S019205619700057X>. Acesso em: 06 out. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **ABC do câncer**: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro: Inca, 2011. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc\\_do\\_cancer.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf). Acesso em: 26 maio 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Dieta, nutrição, atividade física e câncer**: uma perspectiva global - um resumo do terceiro relatório de especialistas com uma perspectiva brasileira / Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro: Inca, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/relatorios/dieta-nutricao-atividade-fisica-e-cancer-uma-perspectiva-global-um-resumo-do>. Acesso em: 09 dez. 2022.

ITO, H. *et al.* Antitumor effects of a new polysaccharide-protein complex (ATOM) prepared from *Agaricus blazei* (Iwade strain 101) “Himematsutake” and its mechanisms in tumor-bearing mice. **Anticanc. Res.**, [s.l.], v. 17, p. 277-284, 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9066665/>. Acesso em: 13 set. 2022.

KONSKA, G. Lectins of higher fungi (Macromycetes) their occurrence, physiological role, and biological activity. **Int. J. Med. Mushrooms**. [s.l.], v. 8, p. 19-30, 2006. Disponível em: <https://www.dl.begellhouse.com/journals/708ae68d64b17c52,004dba6c170c81d1,0d3480c27f989052.html>. Acesso em: 20 jun. 2022.

LEANDRO, C. G. *et al.* Efeito da L-Glutamina sobre o perfil leucocitário e a função fagocítica de macrófagos de ratos estressados. **Revista de Nutrição**, [s.l.], v. 19, n. 4, p. 437-444, ago. 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rn/a/XRFGx53dwjhNLjPWmwnTdqH/abstract/?lang=pt#>. Acesso em: 20 nov. 2022.

LI, X. *et al.* Ergosterol purified from medicinal mushroom *Amauroderma rude* inhibits cancer growth in vitro and in vivo by up-regulating multiple tumor suppressors. **Oncotarget**, [s.l.], v. 6, n. 19, p. 17832-17846, May 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4627349/>. Acesso em: 19 nov. 2022.

LI, Y. *et al.* Protective effect of glutamine-enriched early enteral nutrition on intestinal mucosal barrier injury after liver transplantation in rats. **The American Journal of Surgery**, Birmingham, [s.l.], v. 199, p. 35-42, 2010. Disponível em: [https://www.americanjournalofsurgery.com/article/S0002-9610\(09\)00108-1/fulltext](https://www.americanjournalofsurgery.com/article/S0002-9610(09)00108-1/fulltext). Acesso em: 02 out. 2022.

LO, K. M.; CHEUNG, P. C. K., Antioxidant activity of extracts from the fruiting bodies of *Agrocybe aegerita* var. *alba*. **Food Chemistry**, [s.l.], v. 89, p. 533-539, 2005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0308814604002389>. Acesso em: 15 jul. 2022.

- LOPES, A. A.; OLIVEIRA, A. M.; PRADO, C. B. C. Principais genes que participam da formação de tumores. **Revista de Biologia e Ciências da Terra**, Paraíba. v. 2, n. 2, p. 8, 2002. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=50020202>. Acesso em 25 nov. 2022.
- LOPES, K. L. A. M. **Suplementação de glutamina em dietas iniciais para frangos de corte**. 2008. 73 f. Tese (Doutorado) - Curso de Doutorado em Ciência Animal, Ciências Agrárias, Universidade Federal de Goiás, Goiânia - Goiás, 2008. Disponível em: [http://bdtd.ibict.br/vufind/Record/UFG\\_ea15b52009cda2068654942f2404acf0](http://bdtd.ibict.br/vufind/Record/UFG_ea15b52009cda2068654942f2404acf0). Acesso em: 30 out. 2022.
- MAGNANI, M.; CASTRO-GÓMEZ, H. R. J.  $\beta$ -glucana de *Saccharomyces cerevisiae*: constituição, bioatividade e obtenção. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 29, n. 3, p. 631-650, ago. 2008. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/4457/445744089023.pdf> . Acesso em: 06 out. 2022.
- MENEZES, T. M. F. **Isolamento dos polissacarídeos dos cogumelos *Agaricus blazei* e *Lentinus edodes***: caracterização estrutural, estudo reológico e potencial para uso terapêutico. 2014. 68 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Química, Centro de Ciências, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2014. Disponível em: <https://pgquim.ufc.br/wp-content/uploads/2021/07/dissertacao-final-thiago-farias2.pdf>.. Acesso em: 20 out. 2022.
- MILES, P. G.; CHANG, S. C. **Mushroom biology**: Concise Basics and Current Developments, Singapore: World Scientific, 1997. Disponível em: <https://files.shroomery.org/attachments/24154074-Mushroom%20Biology%20Concise%20Basics%20And%20Current%20Developments%20-%20Philip%20G.%20Miles,%20Shu-Ting%20Chang.pdf>. Acesso em: 29 jul. 2022.
- MIZUNO, T. *et al.* Atividade antitumoral e algumas propriedades de polissacarídeos solúveis em água de “Himematsutake”, o corpo frutífero de *Agaricus blazei* Murill. **Química Agrícola e Biológica**, [s.l.], v. 54, n. 11, p. 2889-2896, maio 1990. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00021369.1990.10870406>. Acesso em: 25 jul. 2022.
- MOHAMAD, S. A. M. *et al.* Optimization of mycelial biomass production in submerged culture fermentation of *Pleurotus flabellatus* using response surface methodology. **Advances in Bioscience and Biotechnology**, [s.l.], v. 6, n. 6, p. 419-426, jun. 2015. Disponível em: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation.aspx?paperid=57431>. Acesso em: 06 jun. 2022.
- NISHIMOTO, I. N. *et al.* Risk factors for stomach cancer in Brazil (I): a case-control study among non-Japanese Brazilians in Sao Paulo. **Jpn J Clin Oncol.**, [s.l.], v. 32, p. 277-83. Aug. 2002. Disponível em: <https://academic.oup.com/jjco/article/32/8/277/825434?login=false>. Acesso em: 23 jul. 2022.
- NOVAE, M. R. C. G.; BEA, F. L. R. Farmacologia da L-arginina em pacientes com câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [s.l.], v. 50, n. 4, p. 321-325, set. 2004. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/2010>. Acesso em: 12 out. 2022.

SANTA, H. S. D. **Efeitos no metabolismo e ação imunomoduladora em camundongos do micélio de *Agaricus brasiliensis* produzido por cultivo no estado sólido**. 2006. 192 f. Tese (Doutorado) - Curso de Processos Biotecnológicos, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006. Disponível em:

[https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/12120/TESE\\_HERTA.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/12120/TESE_HERTA.pdf?sequence=1&isAllowed=y). Acesso em: 13 out. 2022.

SILVA, J. L. S.; SILVA, A. S. Epidemiologia e os tipos de câncer de maior incidência no Brasil: revisão integrativa de literatura. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.8, n.7, p. 51703-51711, jul. 2022. Disponível em:

<https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/50365> . Acesso em: 25 nov. 2022.

SILVA, P. M. S. **Atividade de  $\beta$ -glucano e glutamina na integridade de mucosa e trofismo intestinal de camundongos Balb/C**. 2012. 93 f. Dissertação (Doutorado) - Curso de Ciências Veterinárias, Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2012. Disponível em: [http://repositorio.ufla.br/bitstream/1/469/1/DISSERTA%C3%87%C3%83O%20Atividade%20de%20CE%B2-](http://repositorio.ufla.br/bitstream/1/469/1/DISSERTA%C3%87%C3%83O%20Atividade%20de%20CE%B2-glucano%20e%20glutamina%20na%20integridade%20de%20mucosa%20e%20trofismo%20intestinal%20em%20camundongos%20BalbC.pdf)

[glucano%20e%20glutamina%20na%20integridade%20de%20mucosa%20e%20trofismo%20intestinal%20em%20camundongos%20BalbC.pdf](http://repositorio.ufla.br/bitstream/1/469/1/DISSERTA%C3%87%C3%83O%20Atividade%20de%20CE%B2-glucano%20e%20glutamina%20na%20integridade%20de%20mucosa%20e%20trofismo%20intestinal%20em%20camundongos%20BalbC.pdf). Acesso em: 06 jul. 2022.

SILVA, R. G.; MANTOVANINI, L. J.; ZINGARETTI, S. M. Cogumelo *Agaricus sylvaticus* (Agaricaceae): adjuvante imunológico no tratamento do câncer. **Uningá Review**, Maringá - Paraná, v. 23, n. 3, 2015. Disponível em:

<https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/1660>. Acesso em: 27 aug. 2022.

SOUZA, M. A. C. **Atividade de peroxidases, lectina e teor de  $\beta$ -glucano durante as fases de cultivo de *Lentinula edodes* (Berk) Pegler**. 2014. 96 f. Tese (Doutorado em Microbiologia Agrícola) – Universidade Federal de Lavras, Lavras. 2014. Disponível em: <http://repositorio.ufla.br/handle/1/4611>. Acesso em: 26 set. 2022.

SUGIMACHI, K. *et al.* Dose intensity of uracil and tegafur in postoperative chemotherapy for patients with poorly differentiated gastric cancer. **Cancer Chemotherapy Pharmacology**, [s.l.], v. 40, n. 3, p. 233-238, 1997. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s002800050652>. Acesso em 14 set. 2022.

SURENJAV, M. *et al.* Efeitos da estrutura molecular nas atividades antitumorais de (1 $\rightarrow$ 3) - $\beta$  - d -glucanos de diferentes *Lentinus edodes*. **Carbohydrate Polymer**, [s.l.], v. 63, p. 97-104, 2006. Disponível em: <https://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US201301055579>. Acesso em: 11 set. 2022.

TAKAKU, T.; KIMURA, Y.; OKUDA, H. Isolation of an antitumor compound from *Agaricus blazei* Murrill and its mechanism of action. **The Journal of Nutrition**. [s.l.], v. 131, p.1409-1413, 2001. Disponível em: <https://academic.oup.com/jn/article/131/5/1409/4686970>. Acesso em: 08 out. 2022.

VALADARES, F. P. **Efeitos dos fungos *Agaricus Sylvaticus* em pacientes com câncer de mama**. 2010. 172 f. TCC (Graduação) - Nutrição Humana, Departamento de Nutrição, Universidade de Brasília Faculdade de Ciências da Saúde, Brasília, 2010. Disponível em: [https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/24753/1/2010\\_FabianaPe%C3%A7anhaValadares.pdf](https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/24753/1/2010_FabianaPe%C3%A7anhaValadares.pdf). Acesso em: 05 set. 2022.

VILAR, L. *et al.* Tratamento medicamentoso dos tumores hipofisários. Parte I: prolactinomas e adenomas secretores de gh. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s.l.], v. 44, n. 5, p. 367-381, out. 2000. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/8bsQVKwg4HWqKYGMjLRYNXH/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 26 set. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Policies and managerial guidelines for national cancer control programs. **Rev Panam Salud Publica**. [s.l.], v. 12, p. 366-70, nov. 2002. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42494>. Acesso em: 13 set. 2022.

WASSER, S. P. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. **Appl Microbiol Biotechnol**. [s.l.], v. 60, p. 258-74, nov. 2002. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00253-002-1076-7>. Acesso em: 30 jul. 2022.

ZHANG, M. *et al.* Mushroom polysaccharide lentinan for treating different types of cancers: A review of 12 years clinical studies in China. **Prog Mol Biol Transl Sci.**, [s.l.], v. 163, p. 297-328, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1877117319300341?via%3Dihub>. Acesso em: 28 set. 2022.

ZHANG, M. *et al.* Antitumor polysaccharides from mushrooms: a review on their isolation process, structural characteristics and antitumor activity. **Trends in Food Science & Technology**, [s.l.], v. 18, n. 1, p. 4-19, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26974354/>. Acesso em: 25 nov. 2022.