

COGUMELOS COMESTÍVEIS DA ORDEM AGARICALES: ASPECTOS NUTRICIONAIS E ATIVIDADE FARMACOLÓGICA NO CÂNCER

MARIA RITA CARVALHO GARBI NOVAES

Profa. Dra. Faculdade de Medicina. Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde-FEPECS-SES-GDF. Docente-orientadora no Programa de Pós-graduação em Nutrição Humana e Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (UnB), Mestrado e doutorado.

E-mail: ritanovaes@ig.com.br

INTRODUÇÃO

Relatos e observações referentes a tratamentos empíricos com fungos comestíveis da ordem *Agaricales* vem despertando o interesse de pesquisadores. A partir de 1980, tem-se investigado os efeitos dos princípios ativos contidos em várias espécies de fungos *Agaricales* em portadores de câncer, tanto em estudos experimentais *in vitro* e *in vivo*, como clínicos *in anima nobile*, apresentando resultados promissores¹⁻³.

As quatro espécies da ordem *Agaricales* que mais se destacam, por serem as mais cultivadas, especialmente para a produção de alimentos são: o *Agaricus bisporus* ou *brunnescens* (família *Agaricaceae*), champignon comum ou de Paris; o *Lentinus edodes* (família *Tricholomatacetaceae*) ou Shiitake; o *Pleurotus ostreatus* (família *Pleurotaceae*) ou cogumelo de ostra, pouco comum no Brasil, mas muito cultivado no oriente e a *Volvariella volvacea* (família *Pluteaceae*) ou Fukurotake, também muito cultivado no oriente. A família *agaricaceae* apresenta o maior número de espécies comestíveis cultivadas: *A. bisporus*, o *A. blazei*, o *A. sylvaticus*, o *A. campestris* e o *A. placomyces*⁴.

O sucesso relatado, no uso empírico de fungos da ordem *agaricales* como fármaco-nutriente, tem despertado grande interesse na investigação científica dos efeitos no tratamento do câncer e enfermidades diversas. Entre os *agaricales* com reputação terapêutica destacam-se: o Shiitake (*Lentinula edodes*); o Maitake (*Grifola frondosa*); o Himematsutake (*Agaricus blazei*) e o Cogumelo do Sol® (*Agaricus sylvaticus*). Entre os cogumelos basidiomicetos não *agaricales*, destacam-se: o Reishi (*Ganoderma lucidum*) da família *Amphylophorales*, no Brasil também conhecido como cogumelo rei e na China como Ling Zhi e o Kukurage ou orelha de judeu (*Auricularia auricula-jude*) da família *auriculariaceae*. Entre os ascomicetos destaca-se: o Cordiceps ou To-Chu-Ka-So (*Cordyceps sinensis*)^{5,6}.

A aceitação da incorporação destes cogumelos como fitoterápicos ao arsenal terapêutico, pela medicina ociden-

tal vem ocorrendo paulatinamente. Existem produtos, vendidos legal e regularmente no Japão e em outros países, como o Krestin® (PSK), do fungo *Trametes* (ou *Coriolus* ou *Polyporus*) *versicolor* (basidiomiceto da ordem *Amphilophorales* família *Coriolaceae*), conhecido também como Kawaratake, Yun Zhi ou Turkey Tail⁷; o Schizophyllan® (PolyC), do fungo *Schizophyllum commune* (da ordem *Agaricales*, família *Schizophylalceae*), também conhecido como Suehirotake⁸ e o Lentinan®, extraído do Shiitake⁹, além de outros usados no tratamento do câncer: Krestin (PSK)® para câncer de mama, digestivo e pulmonar; Schizophyllan®, para câncer cervical e Lentinan®, para câncer gástrico.

Neste trabalho foi realizada uma revisão sistemática e crítica de artigos publicados nas bases de dados: Medline, Database, NCBI, Lilacs e Cochrane, que avaliavam as atividades nutricionais e os efeitos farmacológicos de nutrientes presentes em cogumelos *Agaricales*.

Aspectos Nutricionais de Cogumelos *Agaricales*

Os cogumelos possuem teor de proteína elevado, sendo que algumas espécies de *Agaricales* apresentam 22,5%. Análises qualitativas verificaram que os cogumelos possuem os oito aminoácidos essenciais, além de outros não essenciais⁴.

O teor de gorduras, com base no peso seco, varia de 0,7% a 9,7%. A gordura bruta de cogumelos é composta por várias classes de lipídeos, incluindo ácidos graxos livres, mono, di e triglicerídeos, esteróis, terpenóides e fosfolipídios, dos quais se destaca a lecitina⁵.

Os valores de carboidratos totais com base em peso seco variam de 51% (*V. volvacea*) a 88% (espécies de *Auricularia*). Glicídios estão presentes nas cadeias beta-glucanas, nas paredes celulares e regiões intra-citoplasmáticas³.

As fibras, materiais de alto peso molecular, excretadas praticamente sem digestão e absorção, como quitinas (um polímero de N-acetilglicosamina constituinte das paredes celulares da maioria dos fungos), e heteropolissacarídeos (pectina, hemicelulose e poliurenídeo) e beta-glucanas, são

abundantemente presentes em cogumelos. A quantidade de fibra expressa como percentagem de peso seco, varia de 4% (*Flamulina velutipes*) a 20% (espécies de *Auricularia*)³.

Entre as vitaminas hidrossolúveis presentes nos cogumelos desta ordem destacam-se: tiamina, riboflavina, niacina, biotina e o ácido ascórbico, embora existam diferenças quantitativas entre as espécies. Os cogumelos também são fontes de vitaminas lipossolúveis, especialmente a vitamina D^{4,5}.

Os minerais, especialmente fósforo, sódio, cálcio e potássio são encontrados em grande quantidade nos cogumelos. Pode haver também chumbo, mercúrio e cobre, metais pesados, cuja presença em excesso pode ser nociva

à saúde, caso não haja o cuidado apropriado nas áreas de cultivo, especialmente com a água utilizada⁵.

Efeitos Farmacológicos dos Fungos *Agaricales* no Câncer

Os estudos sobre os efeitos anti-neoplásicos dos fungos *Agaricales* em tumores induzidos em animais, avaliaram o papel imunomodulador na resposta às células geneticamente alteradas, o efeito citostático no crescimento do tumor e o efeito na proliferação vascular de suporte ao tumor⁷⁻²¹ (tabela 1).

Pesquisas bem documentadas sobre fungos *agaricales*, têm levado ao isolamento e à caracterização bioquímica de várias substâncias farmacologicamente ativas neles conti-

Tabela 1. Estudos experimentais *in vitro* e em animais.

Referência	Tipo de Cogumelo	Substância	Tumor/ Dosagem	Resultados
Ito H & Shimura K, 1986 (7)	<i>Agaricus blazei</i> (Iwade 101) "Himematsutake"	Complexo de proteína-polissacarídeo ATOM (antitumor organic substance Mie) preparado de uma cultura de micélio	Sarcoma 180 10 e 20 mg/kg/dia	ATOM não tem ação citotóxica em células tumorais <i>in vitro</i> ;
Itoh H et al, 1994 (10)	<i>Agaricus blazei</i>	F-III-2B (Polissacarídeo do <i>Agaricus blazei</i> Murill) com ou sem 5-Fluorouracil	células tumorais Meth-A 10 mg/kg/dia x 30 do F-III-2B	Desenvolvimento do tumor implantado foi fortemente inibido pela combinação do F-III-2B e 5-FU
Mizuno T et al, 1994 (11)	<i>Agaricus blazei</i> (Himematsutake)	(1-3)- β -D-glucano; FA-1-a- α , acídico (1-6); (1-4)- α -D-glucano; FA-1-a- β , acídico (1-6); (1-4)- α -D-glucano; e FA-2-b- β , acídico RNA-protein complex.	Sarcoma 180 em ratos	As frações obtidas têm importante ação tumoricida.
Ito H et al, 1997 (12)	<i>Agaricus blazei</i> (Iwade 101) "Himematsutake"	Complexo de proteína-polissacarídeo ATOM (antitumor organic substance Mie) preparado de uma cultura de micélio	carcinoma ascítico de Ehrlich 50 a 100 mg/kg/ carcinoma 42 Shionagi 50 a 100 mg/kg/dia	Aumento do número de macrófagos, e da proporção do complemento (C3) nos ratos tratados com ATOM.
Mizuno M et al, 1998 (13)	<i>Agaricus blazei</i>	Fração solúvel de <i>Agaricus blazei</i> (complexo alfa-1,6 e alfa 1,4 glucan)	Sarcoma 180	redução tumoral (p < 0,05)
Ebina T et al, 1998 (14)	<i>Agaricus blazei</i>	Extratos do corpo de frutificação do <i>Agaricus blazei</i> Murill	células tumorais Meth-A 5 mg nos dias 3, 4, 5 no flanco direito.	regressão do tumor direito e inibição do crescimento do tumor esquerdo.
Jenneman R et al, 1999 (15)	<i>Agaricus blazei</i>	(1,4)-b-glucana (1,6)-glucana	Células de crescimento do tumor Meth-A	- Inibição do crescimento tumoral. - Os níveis séricos de immunosuppressive acidic protein (IAP) aumentaram significativamente indicando possível ativação de granulócitos.
Fujimya Y et al, 1999 (16)	<i>Agaricus blazei</i>	Fração de baixo peso molecular-3 (LM-3), contendo um complexo de alfa-1,4-glucan-beta-1,6- glucan; A11; ATF.	células tumorais Meth-A;	- Frações de A11 LM3 e ATF mostraram <i>in vitro</i> seletiva ação citotóxica para células tumorais Meth-A, não tendo efeito em células normais. - Os níveis de immunosuppressive acidic protein (IAP) no soro de ratos com LM-3 aumentaram indicando possível ativação de granulócitos.
Takeshi T et al 2001 (18)	<i>Agaricus blazei</i>	Fração lipídica (ergosterol) extraída do <i>Agaricus blazei</i>	Sarcoma 180 400 mg/kg e 800 mg/kg oral por vinte dias; intraperitoneal por cinco dias - 5, 10 e 20 mg/kg	- Inibiu uma neovascularização tumor induzida sendo o ergosterol ou seus metabólicos apontados como responsáveis por tal efeito.
Oshiman K et al, 2002 (19)	<i>Agaricus blazei</i>	<i>Agaricus blazei</i> (Solução de oxalato de amônio e etanol insolúvel) 2 ATF (beta- 1, 6- D- polyglucose)	1.1 - intratumoral 0,1 a 2,5 mg 1.2 - oral 0,1 a 2,5 mg; 2.1 - intratumoral 2.2 - oral 4,5 mg (4 dias antes da inoculação)	1.1 - redução tumoral (p < 0,05 vs. Controle salino; n=7) 1.2 - não resultou regressão do tumor (p > 0, 05 vs. Controle) 2.1 - regressão do crescimento do tumor comparada com a fração 1 não tratada 2.2 - significante redução (p < 0,05 vs. todos outros tratamentos; n=7).
Bellini MF et al, 2003 (20)	<i>Agaricus blazei</i>	- <i>Agaricus blazei</i> na água dos ratos; - NaCl 0,9%	Hepatotoxicidade induzida por DEN em ratos Wistar machos Durante 2 semanas animais foram tratados com A.blazei. Animais do grupo placebo receberam soluções a 0,9% de NaCl.	- Após 48 horas os animais foram sacrificados. Sugere-se que o tratamento com A.blazei exerce efeito hepatoprotetor sobre a toxicidade e o processo hepatocarcinogênico.
Novaes MRCG et al, 2004 (21)	<i>Agaricus sylvaticus</i>	- extrato. Administração por gavagem em ratos jovens.	tumor ascítico de Walker 256	Os índices hematimétricos foram melhores no grupo tratado com A. sylvaticus demonstrando possível melhora nas funções imunológicas e hematológicas

das, entre elas beta-glucanas, ergosterol, terpenos, arginina e outros aminoácidos considerados imunomoduladores, lecitina, além de diversos outros ²¹.

Estudos Clínicos utilizando Cogumelos Agaricales

Embora os resultados não sejam consensuais, a maioria dos trabalhos sugere que estes fungos apresentam efeitos favoráveis como um tratamento coadjuvante em portadores de câncer e propõe como consequência dos diversos mecanismos de ação propostos, a melhoria da imunomodulação, redução do crescimento tumoral, tanto por efeito citostático nas células cancerosas como na inibição da vascularização tumoral ²²⁻²⁶ (Tabela 2).

Efeitos Adversos e Tóxicos

Existem poucas descrições na literatura que relatem efeitos adversos ou ainda tóxicos relacionados a fungos Agaricales. Em modelos experimentais de câncer, foi observado que a administração contínua de 10,5 e 2,5% de *Agaricus bisporus* liofilizado nas dietas de ratos de seis semanas de idade, induziu a formação de tumores no fígado, estômago e ovários em alguns grupos ⁶.

CONCLUSÃO

Os estudos revistos sugerem tanto através de ensaios *in vitro*, *in vivo* quanto ensaios clínicos, que a suplementação nutricional com fungos da ordem Agaricales possuem possíveis efeitos benéficos em portadores de câncer, tra-

zando perspectivas terapêuticas, como coadjuvante aos fármacos tradicionais.

A elucidação do mecanismo regulatório da ação desses fungos em tecidos cancerosos, constitui-se condicionante de fundamental importância para a avaliação de elementos nutricionais e terapêuticos, que contenham os princípios ativos capazes de atuar efetivamente na gênese tumoral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- JONG, S.C., J.M. BIRMINGHAM AND S.H. PAI. "Immuno-modulatory substances of fungal origin." *Journal of Immunol. Immunopharmacol.* Vol. XI, n. 3, 1991.
- CHEN, K.; W. ZHANG. "Advances in anti-aging herbal medicines in China" *Abstracts of Chinese Medicines* 1987; 1: 309-330.
- MIZUNO, T. "Pharmacological and gastronomic effects of fungi and its applications." *Chemical Times* 1989; 1: 12-21.
- CORREIA, M J. *Biologia, Morfologia, Fisiologia e Reprodução de cogumelos- Curso Cultivo de Cogumelos comestíveis e nutricionais.* Embrapa Recursos Genéticos e Tecnologia, 2002.
- AMAZONAS, M.A.L. *Importância do uso de cogumelos: Aspectos nutricionais e Medicinais – Curso Cultivo de Cogumelos comestíveis e nutricionais.* Embrapa Recursos Genéticos e Tecnologia, 2002.
- NANBA, H. Activity of Maitake D-Fraction to Inhibit Carcinogenesis and Metastasis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1995, 768: 243-245.

Tabela 2. Estudos clínicos.

Autor/ referência	Tipo de cogumelo	Substância	Dosagem	Tipo de tumor	Resultados
Grube BJ et al 2001 (22)	<i>Agaricus bisporus</i>	– corpo de frutificação branco	2,5, 5 or 10 µL de extrato liofilizado reconstituído em média cultura (10X _{crit})/mL de células (5 mL/well)	câncer de mama	– In situ, a atividade da aromatase dose-dependente é suprimida. – In cell, a inibição da atividade e a proliferação das células dos HCF-7aro.
See D et al 2001 (23)	<i>Agaricus blazei</i> Murill	1) chá de <i>Agaricus blazei</i> Murill 2) Transfer Factor Plus 3) IMUPlus 4) ácido ascórbico intravenoso e oral 5) Imunomodulador Mix, extrato de soja nitrogenado e <i>Andrographis Paniculata</i>	1) 10 mg/dia 2) 3 tabletes 3 vezes por dia 3) 40mg/dia 4) 50 a 100 gm/dia) intravenoso e 1-2 gm/dia oral 5) 500 mg duas vezes por dia	1câncer na bexiga, 5 de mama, 2 na próstata, 1 neuroblastoma, 2 de pulmão, 3 no cólon, 1 mesotelioma, 2 linfomas, 1 de ovário, 1 gástrico e 1 osteosarcoma	Houve aumento da função das células NK, outros parâmetros imunológicos e hemoglobina de PBMC ou plasma em pacientes no último estágio de câncer.
Wang Ruwei et al 2001 (24)	– <i>Agaricus blazei</i> ; – <i>Lentinus edodes</i> ; – <i>Grifola frondosa</i> ; – <i>Ganoderma lucidum</i> ; – <i>Coriolus versicolor</i> ; – <i>Cordyceps sinensis mycelium</i> .	– Mistura dos polissacarídeos dos 6 cogumelos administrada na forma de comprimidos de 500 mg; – Polyactin-A.	– 4 comprimidos por vez, 3 vezes ao dia (total de 6g/dia) da mistura de cogumelos; – 10 mg, por vez, de Polyactin-A, 3 vezes por dia (total 30 mg/dia). *Esse tratamento durou dois meses	– Carcinoma Gástrico, – Carcinoma Hepático, – Carcinoma Pulmonar, – Carcinoma no intestino grosso, – Carcinoma Nasofaríngeo).	– após a radioterapia ou quimioterapia, o grupo estudo apresentou aumento no número total de células brancas do sangue; – Após o tratamento a imunidade não específica aumentou, melhorou a secreção de Ig-A, melhorou a função dos monócitos- macrófagos e a atividade das células NK, e ajudou a manter a balanço imunológico.
Wang Jing; et al (25)	<i>Agaricus blazei</i>	<i>Agaricus blazei</i> diluído em água	– 20g de <i>Agaricus blazei</i> diluído em água durante 3 meses	– tumor maligno no trato digestivo	3 meses depois a análise hematológica do grupo teste melhorou qualitativamente e do controle piorou. A quantidade de IgG não se alterou, mas de IgM e IgE aumentou no grupo teste.
Tian Xiao Hui et al (26)	<i>Agaricus blazei</i>	extrato aquoso de <i>Agaricus blazei</i>	20g de <i>Agaricus blazei</i> duas vezes ao dia por 3 meses	leucemia	– Os níveis celulares na medula óssea de 8 pacientes voltou ao normal dentro de 14-21 dias após a quimioterapia e de 2 permaneceu anormal. A quantidade de IgM do grupo teste aumentou.

7. ITO, H.; K. SHIMURA. Studies on the antitumor activity of traditional Chinese medicines. (II). The antitumor mechanism of traditional Chinese medicines. *Gan To Kagaku Ryoho* 1986; 12(11): 2149-54.
8. MIZUNO T, HAGIWARA T, NAKAMURA T, ITO H, SHIMURA K, SUMIYA T, ASAKURA A. Antitumor activity and some properties of water-soluble polysaccharides from "Himematsutake", fruiting body of *Agaricus blazei* Murill Japan Biological Abstracts 1994; Vol.98, Iss. 7, 14.
9. PARSLEW R, JONES KT, RHOTDES JM, SHARPE GR. The antiproliferative effect of lectin from edible mushroom (*Agaricus bisporus*) on human keratinocytes: preliminary studies on its use in psoriasis- *Britan Journal of Dermatology* 1999; 140(1): 56-60
10. ITOH H, ITO H, AMANO H, NODA H. Inhibitory action of a (1-6)-beta-glucan-protein complex (F III-2-b) isolated from *Agaricus blazei* Murill ("himematsutake") on Metha-A fibrosarcoma-bearing mice and its antitumor mechanism. *Japan Journal of Pharmacology* 1994; 66(2): 265-71.
11. OSAKI Y; KATO T; YAMAMOTO K; OKUBO J; MIYAZAKI T. Antitumorigenic and bactericidal substances in the fruit body of a Basidiomycete *Agaricus blazei*. *Yakugaku Zasshi* 1994; 114(5):342-350. *Tokio Coll. Pharmacy*, 1432-1
12. ITO, H., K. SHIMURA, H. ITOH, M. KAWADE. Antitumor effects of a new polysaccharide-protein complex (ATOM) prepared from *Agaricus blazei* (Iwade strain 101) Himematsutake and its mechanisms in tumor-bearing mice. *Anticancer Research* 1997; 17(1A): 277-84
13. MIZUNO M, MORIMOTO M, MINATO K, TSUCHIDA H. Polysaccharides from *Agaricus blazei* stimulate lymphocyte T-cell subsets in mice. *Biosci Biotechnol Biochem.*1998;62(3):434-7.
14. EBINA T, FUJIMIYA Y. Antitumor effect of a peptide-glucan extracted of *Agaricus blazei* in a double grafted tumor system in mice. *Biotherapy.* 1998; 11(4); 259-65.
15. JENNEMAN R; BAUER BL; BERTALANFFY H; SELMER T; WIEGANDT H. Basidiolipids from *Agaricus* are novel immune adjuvants. *Immunobiology*; 2000; 2:277-89.
16. FUJIMYA Y, SUZUKI Y, KATAKURA R, EBINA. T-Tumor-specific cytotoxic and immunopotentiating effects of relatively low molecular weight products derived from basidiomycete, *Agaricus blazei* Murill. *Anticancer Res.* 1999, 19 (1A): 113-8.
17. SORIMACHI K, AKIMOTO K, IKEHARA Y, INAFUKU K, OKUBO A, YAMAZAKI S. Secretion of TNF- α , IL-8 and Nitric Oxide by Macrophages Activated with *Agaricus blazei* Murill fraction in vitro- *Cell Structure And Function* 2001. 26: 103-108.
18. TAKESHI T, YOSHIYUKI K, HIROMICHI O. Isolation of an Antitumor Compound from *Agaricus blazei* Murill and its Mechanism of Action. *Journal of Nutrition* 2001; 131; 1409-1413
19. OSHIMAN K, FUJIMYA Y, EBINA T, SUZUKI I, NOJI M. Orally administered beta-1,6-D- polyglucose extracted from *Agaricus blazei* results in tumor regression in tumor-bearing mice. 2002; 68(7): 610-4.
20. BELLINI MF; GIACOMINI NL; EIRA AF; RIBEIRO LR; MANTOVANI MS. Anticlastogenic effect of aqueous extracts of *Agaricus blazei* on CHO k1 cells, studying different developmental phases of the mushroom. *Toxicol in vitro*, 2003.17(4):465-9.
21. NOVAES MRCG, NOVAES LCG, MELO A, RECOVA V. Effects of the administration of *Agaricus sylvaticus* on the haematological and immunological functions of rats with Walker tumor. *Fundamental & Clinical Pharmacological*, 2004, 18 Suppl. 1 2004;125-126.
22. GRUBE BJ, ENG ET, KAO YC, KWON A, CHEN S. White button mushroom phytochemicals inhibit aromatase activity and breast cancer cell proliferation. *Journal of Nutrition* 2001; 131 (12): 328893
23. SEE D, MASON S, ROSHAN R. Increased tumor necrosis factor α (TNF- α) and natural Killer cell (NK) function using an integrative approach in late stage cancers- *Immunol Invest.* 2002; 31(2): 137-53
24. WANG RUWEI, XU YIYUAN, JI PEIJUN, WANG XINGLI, JOHN C. HOLLIDAY. Immune Fx Clinical Trial of Immune Assist (a Specific Mixture of 6 Medicinal Mushroom Extracts),. *Recovery Biostructural Medicine- Biomedica*, 2001; 32-36.
25. WANG JING, MAO XIN MIN, CHENG RU ZHENG, WANG JUN ZHI, HITOSHI ITO, KEISHIRO SHIMURA. Observation on treatment effect of *Agaricus blazei* Murill against alimentary tract tumor. *The Nutrition Notebook* 866 882-6868
26. TIAN XIAO HUI, LUN ZHENG GUO, WANG JING, HITOSHI ITO, KEISHIRO SHIMURA, WANG JUN ZHI. Clinical Observation on Treatment of Acute Non Lymphocytic Leukemia with *Agaricus blazei* Murrill. *The Nutrition Notebook* 1999; 882-6868