USO NUTRACÊUTICO DO COGUMELO A*garicus blazei* Murril NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

Nutraceutical use of the A*garicus blazei* Murril mushroom in the treatment of breast cancer.

BIZARRI, Gabriela A.
Centro Universitário de Jaguariúna – UNIFAJ

FERNANDES, Jefferson W.
Centro Universitário de Jaguariúna – UNIFAJ

FRIZO, Patrícia F.
Centro Universitário de Jaguariúna – UNIFAJ

HAKIME-SILVA, Ricardo A.
Centro Universitário de Jaguariúna - UNIFAJ

RESUMO: Os cogumelos têm sido utilizados há milênios por diversas culturas devido as suas propriedades medicinais e nutricionais, e atualmente diversas pesquisas tem demonstrado sua eficácia como produto nutracêutico no tratamento de vários tipos de patologias, entre elas o câncer. Esse trabalho visou realizar uma revisão bibliográfica acerca dos benefícios do consumo do cogumelo *Agaricus blazei* Murril para o tratamento no câncer de mama feminino. O levantamento demostrou que seus ativos, em especial a beta-glucana, apresenta sinais promissores na redução de células carcinogênicas da mama, bem como no aumento da resposta imunológica de cobaias e pacientes tratados com Agaricus blazei. Diversos estudos estão sendo feitos para elucidar o mecanismo de ação e a forma correta para o tratamento com este tipo de agente nutracêutico.

Palavra-chave: *Agaricus blazei* Murril; câncer de mama; nutracêutico.

ABSTRACT: Mushrooms have been used for millennia for several crops due to their medicinal and nutritional properties, and currently several researches have demonstrated their effectiveness as a nutraceutical product in the treatment of various types of diseases, among them cancer. This work aimed to carry out a bibliographical review about the benefits of the consumption of the mushroom Agaricus blazei Murril for the treatment in the female breast cancer. The survey showed that its actives, especially beta-glucan, show promising signs in reducing breast carcinogenic cells, as well as increasing the immune response of guinea pigs and patients treated with Agaricus blazei. Several studies are being done to elucidate the mechanism of action and the correct form for the treatment with this type of nutraceutical agent.

Key words: Agaricus blazei Murril; breast cancer; nutraceutical

INTRODUÇÃO

O câncer é a segunda principal causa de mortes por doenças no Brasil, abaixo somente das doenças cardiovasculares (KUMAR & STRICKER, 2010).

O câncer é caracterizado pelo crescimento descontrolado provocado pela proliferação contínua de células anormais com capacidade de invasão (metástase) e destruição de outros tecidos, sendo que seu desenvolvimento se dá por uma sequência de mutações e alterações que ocorrem em seu DNA (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

Na maioria das vezes o processo de formação do tumor se dá de maneira lenta, sendo este processo uma combinação de fatores genéticos, nutricionais e ambientais, que podem influenciar em maior ou menor grau no processo neoplásico (KUMAR & STRICKER, 2010).

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais comum entre mulheres no Brasil e no mundo. O tratamento para o câncer via de regra é a quimioterapia combinada com cirurgia; a quimioterapia traz bons resultados para o tratamento do câncer de modo geral, impedindo seu crescimento e em alguns casos levando a morte das células cancerosas; porém a quimioterapia traz consigo uma série de reações adversas severas ao paciente (DE SOUZA, 2001).

Evidências científicas provenientes de vários estudos realizados por diferentes pesquisadores têm demostrado que alguns tipos de fungos possuem propriedades farmacológicas, ou seja, possuem substâncias capazes de interferir no processo de carcinogênese, atuando nos diferentes mecanismos e estágios da doença, podendo prover efeitos benéficos ao tratamento do paciente (DE SOUZA, 2001).

Este trabalho tem como objetivo desenvolver uma análise sobre os estudos publicados a respeito da relação do uso do cogumelo Agaricus blazei Murril e seus benefícios como adjuvante na terapia contra o câncer, destacando as principais substâncias e suas características farmacológicas.

METODOLOGIA

Para esta revisão literária utilizamos as seguintes bases de dados: Pubmed, Teses USP, Medine. A fim de complementar este trabalho também foram utilizados livros sobre áreas afins provenientes da biblioteca da Unifaj campus 2.

Para identificar as publicações indexadas nesta base de dados foram utilizadas as seguintes palavras chaves: *Agaricus blazei* Murril, câncer de mama.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

NUTRACÊUTICOS

Nossa sociedade há muito tempo reconhece a relação entre o consumo de alimentos saudáveis e sua atuação na melhoria da saúde do indivíduo, hoje chamamos de alimentos funcionais ou nutracêuticos aqueles alimentos capazes de adicionar efeitos fisiológicos para que o consomem e não somente os consumidores estão interessados em conhecer esses produtos, mas também a indústria em geral juntamente com a comunidade científica (LIRA et al; 2009). Um alimento pode ser considerado funcional se for demonstrado, de maneira satisfatória, que possa agir de forma benéfica em um ou mais funções do corpo, além de se adequar à nutrição, de certo modo melhorando a saúde e o bem-estar, ou reduzindo o risco de doenças" (Roberfroid, 2000)

CÂNCER DE MAMA FEMININA

As neoplasias de mama são consideradas o tipo comum de câncer entre as mulheres no Brasil e no mundo, depois do câncer de pele, sendo seus principais fatores de risco e idade dos 50 anos de idade, menarca precoce, menopausa tardia; utilização de estrógenos exógenos, histórico reprodutivo, primeira gravidez após os trinta anos de idade, não ter filhos, uso de anticoncepcionais e terapia de reposição hormonal pós menopausa; tudo isso atua em sinergismo com fatores ambientais dos quais podem citar: ingestão de bebidas alcoólicas, sobrepeso, tabagismo e histórico de câncer de mama na família (LESTER, 2010).

O Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2017), estima- se que para ano de 2018 irá surgir aproximadamente 59.700 novos casos de câncer de mama no Brasil.

COGUMELO *AGARICUS BLAZEI* MURRIL

O Reino dos fungos possui aproximadamente um milhão e meio de espécies, muitas destas espécies são microscópicas. Os fungos contribuem de forma significativa para a preservação e equilíbrio biológico do planeta (COELHO & SILVA, 2006).

A classificação sistemática do *Agaricus blazei* Murril é:

- Divisão: Basidiomycota

- Sub-divisão: Homobasidiomycetidae
- Ordem: Agaricales
- Família: Agaricaceae
- Gênero: *Agaricus*
- Espécie: *Agaricus blazei*

Cogumelos são fungos pertencentes a classe dos ascomycetos e dos basidiomycetos, eles constituem um grupo com grande diversidade de formas, cores e tamanhos, sendo o fungo *Agaricus blazei* Murril é mais conhecido pelo seu nome mais popular "Cogumelo do sol". Atualmente se tem conhecimento de mais de dez mil espécies diferentes de cogumelos, porém somente cerca de duas mil pertencentes a 30 gêneros são considerados comestíveis sendo que destas apenas 20 espécies são cultivadas comercialmente e menos de 10 são industrializadas (DE SOUZA, 2001).

O fungo *Agaricus blazei* Murril é de origem natural das regiões de serra da Mata Atlântica do Estado de São Paulo e sua descoberta ocorreu no município de Piedade, SP. Apesar da sua importância e grande perspectiva de uso terapêutico, seu cultivo comercial é relativamente recente no Brasil e observa se uma certa carência de estudos fisiológicos e genéticos para que possa ser identificado quais linhagens seriam mais produtivas e estáveis (DE SOUZA, 2001).

COGUMELOS: ASPECTOS NUTRICIONAIS

Os cogumelos possuem consideráveis quantidades de vitaminas como biotina, ácido ascórbico, tiamina, riboflavina, e pró vitamina D. Com relação aos minerais, os cogumelos possuem quantidades consideráveis de cálcio, fósforo, magnésio, ferro, zinco e possuem um elevado valor proteico contendo todos os aminoácidos essenciais, possuindo baixo valor de gordura total, sendo boa fonte de carboidratos e fibras (FURLANI & GODOY, 2007).

A presença ou não de metais pesados está condicionada a maneira como foi cultivado, principalmente levando em consideração a água utilizada. Oliveira e colaboradores (1999) destacam a seguinte composição centesimal do fungo Agaricus *blazei* Murril desidratado: umidade (9,67%), lipídeos (1,48%), proteínas (30,13%), cinzas (9,37%), fibra bruta (14,57%), fósforo (0,87%),

potássio (2,34%), cálcio (0,07%), magnésio (0,08%), enxofre (2,29%), cobre (61,88mcg), zinco (86,90mcg), ferro (79,13 mcg), glicídeos (34,78%).

SUBSTÂNCIAS PROVENIENTES DO FUNGO *AGARICUS BLAZEI* MURRIL COM POTENCIAL NUTRACÊUTICO.

Alguns cogumelos são utilizados em muitas partes do mundo como rica fonte de nutrientes e também devido ao seu grande potencial terapêutico, principalmente pela presença de substâncias com ação antitumoral e anti-inflamatória, inclusive na espécies do gênero Agaricus (FONTES & NOVAES, 2006). Na espécie *Agaricus blazei* em específico foram encontrados e identificados vários polissacarídeos com atividade antioxidante, anti-inflamatória, anticancerígena e imunomodulatória, como exemplo de tais substâncias podemos citar: lectina, beta-glucanas, ergosterol e arginina (FONTES & NOVAES, 2006).

Acredita-se que a principal substância que apresenta ação farmacologicamente ativa nos fungos, entre eles o *Agaricus blazei,* são as beta-glucanas, por isso nosso trabalho foi dado uma maior atenção a essas substâncias. A beta-glucanas são considerados polímeros de glicose (polissacarídeos) que estão presente especificamente na parede dos fungos (MILES, 1997; NOVAES & NOVAES, 2005). Foi demonstrado que diferentes fungos produzem beta-glucanas com estruturas diferentes (DONG, 2002).

Vários estudos feitos revelaram que o principal efeito antitumoral de vários tipos de diferentes de cogumelos medicinais, são devido à presença e ação farmacológica das beta-glucanas (AMAZONAS, 2002; MIZUNO,1998; NOVAES & NOVAES, 2005). Em uma pesquisa em que polissacarídeos que foram isolados dos fungos *Agaricus blazei* demonstrou possuir a capacidade de inibir a proliferação de células endoteliais (CHEN et al; 2005).

Hoje já se sabe que o comprimento e o grau de ramificação de cada betas-glucanas exercem influência direta sobre a capacidade de ação farmacológica, e deste modo as beta-glucanas utilizada para o tratamento terapêutico pode ter maior ou menor efeito farmacológico dependendo do tipo de cogumelo utilizado (NARGOCEN, 2003).As beta-glucanas presente nos cogumelos medicinais tem revelado possuir também um efeito profilático para

alguns tipos de câncer, fornecendo estimulação para o sistema imunológico através do aumento do número de linfócitos (MIZUNO,1998).

Alguns autores têm estabelecido que as betas-glucanas provavelmente exercem efeito inibitório no processo de desenvolvimento e crescimento tumoral e que provável mecanismo de sua ação no sistema imunológico seja a ativação e expansão de linfócitos T help e essa provável interação entre células T e os antígenos dá início a uma série de eventos bioquímicos que estimulam os linfócitos T a produzirem citocinas aumentando a quantidade de células natural killer que irão participar diretamente da destruição de células cancerígenas (KUO et al; 2002; FORTES, 2006).

As betas-glucanas se ligam nos receptores presentes nas membranas dos macrófagos, células T, neutrófilos, célula natural killer, entre outras (RICE et al; 2004). Já foram identificados quatro receptores para as betas-glucanas: receptor complemento 3, dectim 1, lactosesilseramida e receptores *scarkenger*, embora o funcionamento exato de cada um deles ainda não foi bem esclarecido (WILLMENTE et al; 2001).

Uma pesquisa experimental in vitro realizada em células de câncer de mama (MCF) expostas ao extrato aquoso do *Agaricus blazei* e essa pesquisa demonstrou que o extrato foi capaz de reduzir em aproximadamente 67% a proliferação das células, revelando o potencial anticancerígeno do cogumelo (TALORETE et al; 2002). Em outro estudo experimental in vivo, realizado com ratos que foram inoculados com células cancerígenas de mama, os pesquisadores observaram uma significativa diminuição na proliferação celular após os ratos terem sido submetidos a suplementação oral com beta-glucanas extraído do cogumelo *Agaricus blazei* (VETVICKA et al; 2008).

Nos estudos clínicos propostos por SEE & Colaboradores (2002) no qual incluiu diversos tipos de câncer, dentre eles o câncer de mama no estágio IV, foi fornecido aos pacientes chá do cogumelo *Agaricus blazei* (10 mg/dia) após esse período de 6 meses de tratamento houve um aumento das células natural killer, melhorando significativamente a qualidade de vida dos pacientes em estágios avançados de câncer. Este estudo mostrou que a ingestão diária de cogumelos estava inversamente relacionada aos riscos de se desenvolver câncer de mama, em especial mulheres na pós-menopausa (SEE et al; 2002). Pesquisas semelhantes sugerem que a suplementação dietética com beta-glucana

proveniente do fungo *Agaricus blazei* teve benefícios notáveis na redução dos sintomas causados pela quimioterapia em pacientes com câncer de mama (CARVALHO et al; 2011).

Pesquisas apontam que a beta-glucana não tem efeito citotóxico e que todos os outros estudos que relacionam efeitos tóxicos da beta-glucana, foram feitos utilizando extratos brutos que continham outras substâncias, mas nos extratos purificados onde contém somente beta-glucana purificadas não foram achados efeitos tóxicos (GODFREY et al; 2009). Um outro estudo a longo prazo sobre toxicologia de cogumelos medicinais usados de forma seca na dieta de cobaias revelou ausência de efeitos carcinogênicos (LEE et al; 2008).

A concentração de beta-glucana em cogumelos *Agaricus blazei* varia-se significativamente conforme sua forma de cultivo, sendo que o cultivo feito em estufas apresenta menor concentração 8,4 a 9,0g por 100g de cogumelos secos e maior concentração em cogumelos cultivados em estufa variando de 10,1 a 21g de 100 g de cogumelo seco (Determinação do cogumelo) (SEE; et al 2002).

Principais ativos encontrados no gênero Agaricus:

LECTINA

Encontrada em muitos fungos, a lectina é um fosfolipídeo. A lectina encontrada no *Agaricus blazei* tem demostrado ter efeito antiprofilático em células cancerígenas e seus efeitos antitumoral tem sido relacionado a inibição da proliferação células epiteliais bloqueando a entrada de proteína para o núcleo (RICE et al; 2004). As lectinas também exercem sua ação através de propriedades indutoras de apoptose celular. Sendo esse o mecanismo primário contra neoplasias malignas (NOVAES & NOVAES, 2005).

ERGOSTEROL

O ergosterol também chamado de pró vitamina D2 é um dos substratos para a produção de vitamina D, e é encontrado em frações lipídicas dos cogumelos *Agaricus blazei*. Atuando também na neuvascularização do tumor, inibindo diretamente na oncogênese provocada pelo tumor, sendo esse efeito comprovado in vivo em ratos fêmeas inoculadas com câncer de mama (TAKESHI et al; 2001).

ARGININA

A arginina é o aminoácido mais abundante encontrado na família *Agaricaceae*, sua função no combate ao câncer é descrita como capaz de estimular o sistema imunológico e aumentar a atividade das células natural killer e células T helper, atuando na redução do crescimento tumoral e na metástase (NOVAES & LIMA, 1999).

CONCLUSÃO

Os cogumelos medicinais de forma especial o *Agaricus blazei* tem sido relatado em várias pesquisas realizadas *in vintro* e/ou *in vivo*, utilizando cobaias e pesquisas clínicas com humanos portadores de câncer de mama.

O uso do cogumelo em forma de suplementação como terapia adjuvante no tratamento do câncer de mama tem revelado resultados considerados promissores, mesmo que seus mecanismos não sejam ainda totalmente elucidados, porém inegável os benefícios clínicos destes fungos que até aqui encontrados, sejam por atuar em diferentes formas no combate ao câncer, seja por ajudar a minimizar os efeitos adversos da quimioterapia.

Em resumo todos os experimentos encontraram forte evidencia que demonstram que as propriedades do *Agaricus blazei* possui efeitos antitumoral com baixa ou nenhuma toxicidade, e com base em todas essas informações observa-se que o cogumelo é capaz de interferir na carcinogênese em todas as etapas do ciclo da doença, constituindo assim uma promissora terapia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMAZONAS, M. **Importância do uso de cogumelos: aspectos nutricionais e medicinais.** Embrapa: Recursos Genéticos e Biotecnológicos; P.143-61, 2002.

CARVALHO; et al. **The effects of dietary supplementation with Agaricales mushrooms and other medicinal fungi on breast cancer: evidence-based medicine.** Universidade de Brasília, School of Medicine, Institute of Health Science (ESCS), Brasília, 2010.

COELHO, G.D; SILVA, R.R. **Fungos: Principais grupos e aplicações biotecnológicas.** Instituto de Botânica de São Paulo: out, 2006.

DE SOUZA, B. M**. Os Efeitos Terapêuticos de Agaricus blazei para a saúde humana.** Centro Universitário de Brasília. Brasília, 2001. Disponivel em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/cancer_mama+.> Acesso em 10 de ago. 2018.

FONTES, R.C; NOVAES, M.R.M.G. Efeitos da suplementação dietética com cogumelos Agaricales e outros fungos medicinais na terapia contra o câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia.** V 52. N 4, 2006.

FURLANI, R.P.Z; GODOY, H.T. Valor Nutricional de Cogumelos Comestíveis. **Revista Ciência e Tecnologia de Alimentos.** V 27. N1. jan-marc, 2007.

GODFREY; et al. The effects of glucan on human imune and cancer cells. **Journal of Hematolgy & Oncology.** 2:25. doi:10.1186/1756-8722-2-25, 2009.

JUNQUEIRA, L.C.U; CARNEIRO, J. **Biologia Celular e Molecular**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

KUMAR.V; STRICKER.T.P. Neoplasia. In KUMAR, V.et al. Robbins & Contran. **Patologia Bases Patológicas das Doenças.** Rio de Janeiro: Elselvier, 2010.

KUO; et al. Cell cycle progression and cytokine gene expression. Of human peripheral blood monocluear cells modulated by Agaricus blazei. **J lab clin med.** 140(3): 176-87, 2002.

LEE; et al Lack of carcinogenicity of lyophilized Agaricus blazei Murril in a F344 rat two year bioassay, **Food and Chemical Toxicology,** in press, 2008.

LESTER, S.C. A Mama. In KUMAR,V.et al. Robbins & Contran. **Patologia Bases Patológicas das Doenças**. Rio de Janeiro: Elselvier, 2010.

MARZZOCO. A; Torres, B.B. **Bioquímica Básica**.3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

MIZUNO, M; MORIMOTO, M. **Polysaccharideos from Agaricus blazei stimulate lymphocyte t-cells subsets in mice.** Bioscience. Biotechnology and biochemistry, v 62, p 434 – 437, 1998.

NARGOCEN; et al. U. **Natural t-cell imunity** against **cancer.** Clinical Cancer Research, 9(1): 4296 – 4303, 2003.

NOVAES; et al. **Alterations on the metabolismo of lipids in post surgery patients with colorectal cancer supplemetend with fungus Agaricus sylvaticus.** Clinical Nutrition. 24(4): 672, 2005.

NOVAES, M.R.C.G; FORTES, R.C. Efeitos antitumorais de cogumelos comestíveis da família agaricaceae. **Nutrição Brasil,** julho/agosto,2005.

NOVAES, M.R.C.G; NOVAES, L.C.G. Fármaco-nutrientes em cogumelos comestíveis agaricales e outros basidiomicetos. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica.** 20(3): 181-187, 2005.

NOVAES, M.R.C.G; LIMA, A.B.M. Efeitos da suplementação dietética com L-arginina no paciente oncológico. **Revista latino-americana de nutrição.** 49(4): 301-308, 1999.

OLIVEIRA, E. C.M. et al. **Composição centesimal do cogumelo do sol (Agaricus blazei).** Simpósio Latino Americano de Ciência dos Alimentos.Campinas,1999.

RICE; et al. Pharmacokinects of fungal (1-3) beta- glucans following intravenous administration in rats. **International Imunopharmacology.** 4:1209-1215, 2004

ROBERFROID, M. B. **Prebiotics and probiotics: are they functional foods?** Am J Clin Nutr. Jun;71(6 Suppl):1682S-7S, 2000.

SEE; et al. Increased tumor necrosis fator alpha (TNF – alpha) and natural killer cell function using and integrative approach in late stage cancers. **Imunol invest.** V. 32, p 137-153. Mai, 2002.

TALORETE; et al. Agaricus blazei (class basidiomycotina) aqueous extract enhances the expression of protein in MCF – 7 cells. **Journal Agricola.** 50(18): 5162-5166, 2002.

TAKESHI; et al. O Isolation of anantitumor compound from Agaricus blazei Murril and its mechanism of action. **Jornaul de Nutrition.** 1409-1413, 2001.

VETVICKA; et al J. Immunological effects of yeast and mushroom derived beta-glucans. **J. med food.** 11(4): 615-622, 2008.

WILLMENT; et al. J.A; Gordon, G.D. Characterization of the human P- glucan receptor and its alternatively spliced isoforms. **The journal of biological chemistry.** (47)276: 43818 – 43823, 2001

SOBRE OS AUTORES:

BIZARRI, Gabriela A.
Possui graduação em Farmácia pelo Centro Universitário de Jaguariúna (Unifaj)
Email: gabrielabizarri@gmail.com

FERNANDES, Jefferson W.
Possui graduação em Farmácia pelo Centro Universitário de Jaguariúna (Unifaj)
Email: jefferson9767@gmail.com

FRIZO, Patrícia F.
Possui graduação em Farmácia pelo Centro Universitário de Jaguariúna (Unifaj)
Email: patyfrizo@gmail.com

HAKIME-SILVA, Ricardo A.
Possui graduação em Farmácia pelo Fundação Educacional de Fernandópolis (FEF), mestrado em Biotecnologia pela Universidade Estadual Paulista – Instituto de Química (IQ-Unesp) e doutorado em Biociências e Biotecnologia pela Universidade Estadual Paulista – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara (FCFAR-Unesp). Docente universitário no Centro Universitário de Jaguariúna (Unifaj) e Centro Universitário Max Planck (Unimax).
Email: hakimesilva@gmail.com