



FIGURA 1. *Ganoderma lucidum*. Foto: L. Salgueiro.

Potencialidades medicinais de *Ganoderma lucidum*

Mariana Verga, Lígia Salgueiro

Faculdade de Farmácia
Universidade de Coimbra e CIEPQPF
Coimbra, Portugal

Endereço para contacto:

Lígia Salgueiro
Faculdade de Farmácia
Pólo das Ciências da Saúde
Azinhaga de Santa Comba
3000-548 Coimbra, Portugal
Email: ligia@ff.uc.pt

Resumo

Ganoderma lucidum é um fungo que pertence ao filo *Basidiomycota* e à classe *Basidiomycetes*, que é utilizado há milénios, principalmente na Medicina Tradicional Chinesa. Este cogumelo tem demonstrado inúmeras potencialidades medicinais atribuídas à elevada diversidade de substâncias ativas presentes no basidiocarpo, micélio e esporos, dentro dos quais se destacam polissacáridos de elevado peso molecular, nomeadamente, β -glucanos, e triterpenos, em particular os ácidos ganodéricos. Neste contexto, o presente artigo tem como objetivo fazer uma revisão sobre as potencialidades medicinais deste cogumelo, especialmente o seu papel na imunoestimulação bem como no auxílio à terapêutica de algumas das doenças mais relevantes do presente século (cancro, diabetes mellitus, dislipidémia e inflamação). Pretendeu-se enfatizar aspetos de eficácia dos extratos e constituintes bioativos do cogumelo, incluindo os seus possíveis mecanismos de ação, bem como diversos aspetos de segurança inerentes à sua utilização.

Palavras-chave

Ganoderma lucidum, polissacáridos, triterpenos, imunoestimulação, cancro, diabetes mellitus, dislipidémia, inflamação, toxicidade.

Potencialidades medicinales de *Ganoderma lucidum*

Resumen

Ganoderma lucidum es un hongo que pertenece al filo *Basidiomycota* y a la clase *Basidiomycetes*, que se utiliza hace milenios, principalmente en la Medicina Tradicional China. Este hongo ha demostrado innumerables potencialidades medicinales atribuidas a la elevada diversidad de sustancias activas presentes en el basidiocarpio, micelio y esporas, dentro de los cuales se destacan polisacáridos de elevado peso molecular, en particular los β -glucanos, y triterpenos, como los ácidos ganodéricos. En este contexto, el presente artículo tiene como objetivo hacer una revisión sobre las potencialidades medicinales de este hongo, especialmente su papel en la inmunestimulación así como complemento al tratamiento de algunas de las enfermedades más relevantes del presente siglo (cáncer, diabetes mellitus, dislipemia e inflamación). Se destacan los aspectos de eficacia de los extractos y constituyentes bioactivos del hongo, incluyendo sus posibles mecanismos de acción, así como diversos aspectos de seguridad inherentes a su utilización.

Palabras clave

Ganoderma lucidum, polisacáridos; triterpenos, inmunestimulación, cáncer, diabetes mellitus, dislipidemia, inflamación, toxicidad.

Introdução

Alguns cogumelos, para além do seu valor nutricional, são bastante utilizados na área da saúde, em especial na Medicina Tradicional Chinesa onde são usados há milénios⁽¹⁾. Um dos cogumelos com reconhecidas propriedades medicinais e que simboliza longevidade e imortalidade na medicina oriental é o *Ganoderma lucidum*, também conhecido como Lingzhi na China, ou seja, “erva de potência espiritual”, e como Reishi ou mannentake no Japão, significando “cogumelo dos 10.000 anos”^(2,3).

No entanto, no mundo ocidental o seu uso medicinal apenas aumentou recentemente devido ao crescente número de ensaios realizados, que têm evidenciado as suas potencialidades medicinais, bem como pelo facto de cada vez mais a população procurar opções terapêuticas naturais, eficazes e seguras para a prevenção e tratamento de diversas patologias^(3,4).

G. lucidum é um fungo saprófita de grandes dimensões, pertencente ao filo *Basidiomycota*, à classe *Basidiomycetes* e à família *Ganodermataceae*. Apresenta uma textura

Medicinal potentialities of *Ganoderma lucidum*

Abstract

Ganoderma lucidum is a fungus belonging to the Basidiomycota's phylum and Basidiomycetes' class, that has been used for millennia, mainly in Traditional Chinese Medicine. This mushroom has demonstrated numerous medicinal potentialities attributed to the high diversity of active substances present in the basidiocarp, mycelia and spores, within which stand out high molecular weight polysaccharides, namely β -glucans, and triterpenes, particularly ganoderic acids. Within this context, this article aims to review the medicinal potentialities of this mushroom, especially its role in immunostimulation along with the therapeutic aid on some of the most relevant illnesses of the current century (cancer, diabetes mellitus, dyslipidaemia and inflammation). It was intended to emphasize the efficacy aspects of extracts and bioactive constituents of the mushroom, including their possible mechanisms of action, as well as various safety aspects inherent to its use.

Keywords

Ganoderma lucidum; polysaccharides; triterpenes; immunostimulation; cancer; diabetes mellitus; dyslipidaemia; inflammation; toxicity.

amadeirada, aspeto lustroso e um pedúnculo esguio e definido que se une lateralmente ao píleo^(1,2,4). O seu restritivo específico, *lucidum*, provém da palavra latina *lucidus* que significa brilhante, referência ao seu corpo frutífero (carpóforo) de aparência esculpida e envernizada, que pode apresentar diversas colorações, desde laranja-avermelhado a negro^(2,3). Cresce preferencialmente sobre madeira viva ou morta de árvores de folha caduca, especialmente carvalhos, salgueiros e magnólias⁽³⁾.

Os efeitos farmacológicos do *G. lucidum* são diversos, devido à existência de um elevado número de metabolitos bioativos, nomeadamente, com ações imunestimulantes, antitumorais, hipoglicemiantes, dislipidémicas, antiateroscleróticas, anti-inflamatórias, antialérgicas, antioxidantes, hepatoprotetoras, antivirais, analgésicas e antiulcerosas, entre outras⁽³⁻⁸⁾.

Neste contexto, este artigo tem como objetivo fazer uma revisão sobre as potencialidades medicinais deste cogumelo, com especial destaque nas suas propriedades imunestimulantes, e como auxiliar na terapêutica de diversas patologias tais como cancro, diabetes, dislipidemia e inflamação.

Constituintes ativos

O *G. lucidum* possui uma variedade de constituintes ativos presentes no basidiocarpo, micélio e esporos, cuja composição a nível qualitativo e quantitativo pode variar consoante a parte do cogumelo, o processo extrativo e as condições de cultivo (2,3,5,6,9). Os seus principais constituintes bioativos são polissacáridos de elevado peso molecular e triterpenos, no entanto outros compostos relevantes estão presentes, nomeadamente, glicoproteínas, esteroides, aminoácidos, proteínas, alcaloides, ácidos gordos insaturados e sais minerais (2,3,5,10-12).

Polissacáridos

A maioria dos polissacáridos presentes no corpo frutífero, esporos e micélio possuem um elevado peso molecular (4 x 10⁵ e 1 x 10⁶ Da), destacando-se os β-D-glucanos (2,3,5,6,10,11). Estes são polissacáridos constituídos por monómeros de D-glucose unidos por ligações β-glucosídicas, com um esqueleto linear de β-(1-3)-D-glucopiranosil comumente com substituições ramificadas em C6 (3,4). Os β-D-glucanos, em conjunto com as glicoproteínas, os glicopéptidos e os heteropolissacáridos, são os principais responsáveis pelas propriedades imunoestimulantes e antitumorais deste cogumelo (6). O cogumelo possui ainda na sua constituição uma matriz de quitina, um polissacárido não digerível pelo organismo humano e parcialmente responsável pela sua dureza física (2,10).

Triterpenos

O *G. lucidum* possui uma elevada quantidade e diversidade de triterpenos, considerando-se que cerca de cinquenta sejam novos e únicos neste cogumelo (2,3,5,7,9). Todavia, a sua quantidade varia consoante as diferentes partes do cogumelo e o seu estágio de desenvolvimento, sendo que normalmente a sua concentração é superior nas partes mais externas e amadurecidas (2,3,5). A maioria está sob a forma de ácidos ganodéricos (GAs), triterpenos altamente oxidáveis com quatro unidades cíclicas de isopreno, ou como ácido lucidénico (LA) (2,3,6). Foram também identificados outros triterpenos importantes como o ganoderal, ganoderol, ácido ganodérmico, ácido ganoderénico e o ácido ganolucidico (2,5).

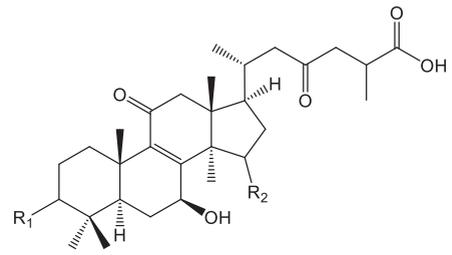
Potencialidades medicinais de *Ganoderma lucidum*

Ação Imunoestimulante

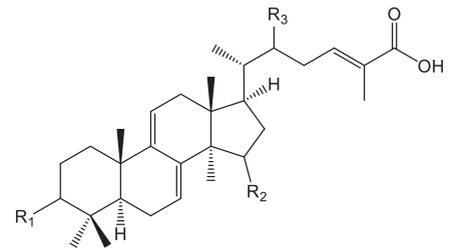
Os imunoestimulantes são produtos que melhoram e incitam o funcionamento do sistema imunitário, esperando-se que promovam a saúde do consumidor em relação à resistência a células desconhecidas ou malignas, motivo pelo

qual a imunoterapia é uma estratégia amplamente utilizada em oncologia (2,13).

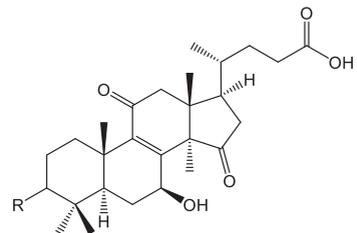
O *G. lucidum* é um cogumelo com propriedades imunoestimulantes, sendo os polissacáridos os principais responsáveis por esta ação, usualmente sob a forma de β-glucanos, salientando-se os β-1,3-D e β-1,6-D-glucanos solúveis em



	R ₁	R ₂
Ácido ganodérico A	=O	α-OH
Ácido ganodérico B	β-OH	=O
Ácido ganodérico D	=O	=O



	R ₁	R ₂	R ₃
Ácido ganodérico T	α-OAc	α-OAc	β-OAc
Ácido ganodérico S	α-OH	-H	β-OAc



	R
Ácido lucidénico A	=O
Ácido lucidénico N	β-OH

Figura 2. Estrutura química de alguns dos principais ácidos ganodéricos e lucidénicos.

água^(5, 6, 8, 14-16). Estes compostos parecem ligar-se à superfície dos leucócitos aumentando a proliferação e maturação de linfócitos B e T, células dendríticas, células *Natural Killer* (NK) e macrófagos, o que conseqüentemente estimula as células apresentadoras de antígenos, o sistema mononuclear fagocitário e as imunidades humoral e celular^(3, 6, 14, 15, 17, 18). Assim, os polissacarídeos têm demonstrado aptidão para estimular a maturação das células dendríticas e sua resposta imune, induzir a proliferação de linfócitos, promover a formação de anticorpos e a liberação e expressão de diversas citocinas e, além disso, estimular a fagocitose por neutrófilos e macrófagos^(6, 13-20).

Foi realizado um ensaio *in vitro* com o objetivo de avaliar os efeitos imunorreguladores dos polissacarídeos de *G. lucidum* em células dendríticas derivadas da medula óssea. Neste ensaio verificou-se que os polissacarídeos possuíam uma forte imunotividade na maturação de células dendríticas, nomeadamente, através do aumento significativo do número de dendrites e sua protrusão, do incremento da liberação de óxido nítrico (NO), da indução da expressão da *Cluster* de Diferenciação (CD) 40 e do Complexo Major de Histocompatibilidade II, e da diminuição da atividade fagocítica destas células⁽²⁰⁾. Por sua vez, o GLIS, um proteoglicano isolado do corpo frutífero, mostrou capacidade de incitar a expressão das CD25 e 71 levando à diferenciação, proliferação e expressão linfocitária, facto que promove o incremento da secreção de imunoglobulinas^(6, 13, 18, 21). Para além destas ações, o GLIS provocou ainda um aumento da quantidade de NO e de citocinas, em particular as Interleucinas (IL)-1 β , -2, -6, o Fator de Necrose Tumoral (TNF)- α e o Interferão (IFN)- γ , levando a crer que também induz a citotoxicidade dos macrófagos^(6, 13, 21).

A nível de β -glucanos têm existido diversos estudos que comprovam a sua potencialidade imunoestimulante e nos quais se tem verificado a sua capacidade de estimular os macrófagos de murganhos e humanos, induzir a síntese de citocinas e promover a ativação do Fator Nuclear kappa B (NF- κ B)^(2, 3, 8, 15, 19). Por exemplo, o PS-G, um β -(1 \rightarrow 6)-D-glucano ramificado, e o F3, um β -(1 \rightarrow 3)-D-glucano com uma fucose terminal por ligações α -1,2-fucosídicas, demonstraram induzir a expressão de CD40, CD54, CD80, CD83, CD86 e do Antígeno Leucócito Humano (HLA-DR). No entanto, o PS-G estimulou a produção de IL-12p70, p40 e IL-10, a expressão do mRNA de IL-12p35, p40 e IL-10 e a capacidade estimulatória dos linfócitos T, promovendo a liberação de IFN- γ e IL-10, enquanto o F3 induziu a expressão de linfócitos T CD4, CD8 e reguladores do baço, e a liberação de anticorpos Ig G^(18, 22). Estudos posteriores revelaram que

o PS-G estimulava ainda o inibidor do κ B, a atividade do NF- κ B e a fosforilação da via p38 das Proteínas-Cinase Ativadas por Mitógenos (MAPK), possíveis mecanismos para a indução da ativação e maturação das células dendríticas humanas. Além disso, o F3 incitava as cascatas da Proteína Cinase C (PKC) e da p38 MAPK levando a um aumento da concentração de citocinas inflamatórias (IL-1 α , -1 β e TNF- α), Th1 (IL-12p40, -12p70 e IFN- γ), Th2 (IL-6 e -10), Th1/Th2 (IL-3), quimiocinas (IL-8) e da IL-7. O conjunto destas alterações levam a crer que o F3 seja capaz de estimular a maturação de células dendríticas e aumentar a quantidade de células esplênicas, induzir a proliferação *in vivo* de linfócitos B e a sua expressão *in vitro*, estimular a atividade de macrófagos e linfócitos T, e promover a migração e atividade fagocítica dos neutrófilos^(18, 22).

Sendo os polissacarídeos os principais responsáveis por estas ações, os extratos mais analisados são os aquosos. Vários ensaios revelaram que os extratos de *G. lucidum* estimulam a proliferação celular do baço e as atividades das células NK, a fagocítica dos macrófagos e ainda a dos linfócitos T, com conseqüente aumento da síntese de citocinas, como a IL-6 e o IFN- γ ^(3, 8, 19). Estes extratos demonstraram ainda aumentar a quantidade e citotoxicidade das células NK esplênicas e a expressão das citocinas IL-1 β , IL-2 e IL-10, e também do TNF- α ^(2, 3, 6, 13, 15, 18).

Apesar de apresentarem uma constante estimulação do sistema imunitário, os resultados dos ensaios realizados em extratos aquosos nem sempre são concordantes, podendo variar consoante a parte do cogumelo em análise. Enquanto os extratos aquosos dos esporos parecem diminuir *in vitro* e *in vivo* a liberação de histamina e ativar os macrófagos com indução da produção de IL-2 e TNF- α , os do corpo frutífero mostraram estimular *in vitro* a produção de outras citocinas (IL-1 β , IL-6, IFN- γ e TNF- α) por ativação de macrófagos e linfócitos T. Por outro lado, os do micélio demonstraram aumentar a fosforilação das MAPK e também a expressão do mRNA da perforina e granulinsina pelas células NK, com aumento da liberação de proteínas pró-apoptóticas^(2, 3, 8, 14, 16).

Por sua vez, o GanoPoly[®], um extrato aquoso com elevada quantidade de polissacarídeos já comercializado e patenteado, exibiu competência para induzir a atividade das células NK e a citotoxicidade dos linfócitos T, tendo estimulado a expressão das CD3, CD4 e CD8 e de citocinas como a IL-2, IL-6, TNF- α e IFN- γ ^(2, 6, 13, 23). Em dois ensaios clínicos controlados e aleatorizados, um total de 134 indivíduos com diferentes tipos de cancro em estágio avançado foram suplementadas com GanoPoly[®], com uma toma oral

diária de 1800 mg durante 12 semanas. Observou-se que 80% dos indivíduos avaliados exibiram um aumento da imunidade celular, mais especificamente da atividade das células NK e da concentração plasmática de IL-2, IL-6 e IFN- γ . Posteriormente, o mesmo protocolo foi seguido com 68 indivíduos com cancro do pulmão, no qual se verificou um aumento do *ratio* CD4/CD8 e da quantidade de linfócitos T total e de células NK ⁽²⁾. O GanoPoly[®] foi ainda alvo de estudo em 30 pessoas com cancro em estágio IV, numa dosagem de 1800 mg 3 vezes ao dia, resultando num aumento da concentração plasmática de certas citocinas, incluindo IL-2, IL-6 e IFN- γ , e elevando também a quantidade de células NK e de fitohemaglutinina, uma proteína que estimula inespecificamente a proliferação de linfócitos T ⁽¹⁵⁾.

Para além dos ensaios já referidos, existe ainda um ensaio clínico aberto e não aleatorizado no qual 47 indivíduos com cancro colorretal procederam à toma de cápsulas com 600 mg de extrato aquoso bruto com 25% de polissacáridos, tendo sido tratados com 1800 mg três vezes ao dia durante 12 semanas. Terminaram o ensaio 41 indivíduos, tendo apresentado aumento de CD3, CD4, CD8 e CD56, da concentração plasmática de IL-2, -6 e IFN- γ e da atividade das células NK, bem como redução dos níveis plasmáticos de IL-1 e TNF- α ^(6,24).

Estes ensaios clínicos comprovam o benefício deste cogumelo e seus metabolitos na estimulação do sistema imunitário.

Ação no cancro

O *G. lucidum* tem sido alvo de diversos ensaios, principalmente *in vitro* e *in vivo*, nos quais tem evidenciado uma elevada potencialidade antitumoral, levantando a possibilidade de poder ser utilizado como terapêutica complementar em oncologia ⁽¹⁴⁾. A atividade antitumoral deste cogumelo é promissora e pode ser atribuída a múltiplos mecanismos. Enquanto os triterpenos parecem possuir uma ação antitumoral direta através de mecanismos citotóxicos, citostáticos e pró-apoptóticos, os polissacáridos devem a sua ação antitumoral maioritariamente à sua capacidade imunoestimulante, como já referido previamente ^(3, 5, 6, 9, 14, 15, 25-27). Para além das propriedades já referidas, o *G. lucidum* tem ainda demonstrado ações antimetastática e antiangiogénica que, apesar de terem efeitos antitumorais, irão ser exploradas em subcapítulos independentes.

- Ação antitumoral

Diversos estudos sugerem que os triterpenos possuem uma ação antitumoral atuando principalmente por três



FIGURA 2. Grabado de James Sowerby (*Coloured figures of English fungi or mushrooms*, London: J. Davis, 1757-1822).

mecanismos: citotoxicidade, citostaticidade e indução da apoptose, enquanto os polissacáridos devem a sua ação antitumoral maioritariamente à sua capacidade imunoestimulante ^(3, 5, 6, 9, 14, 15, 25-27).

Uma substância citotóxica é uma substância que se caracteriza por ser tóxica para as células possuindo a capacidade de gerar danos no ADN e induzir a morte celular por apoptose ou autofagia ⁽¹⁴⁾. Foram identificados diversos ácidos ganodéricos capazes de induzir citotoxicidade, nomeadamente, o GA-Jc na leucemia, os GA-Mc, -Mk, -Mf e -S nos cancros do pulmão e cervical, o GA-T e seus derivados no cancro cervical e no hepatoma, o Ga-E no hepatoma humano e na leucemia em ratos, os GA-A, -C1 e - θ no cancro do pulmão e os GA-U, -V, -W, -X e -Y no hepatoma ^(5, 6, 9, 14). Para além destes, existem outros triterpenos com potencial citotóxico, como os LA-A e -N no hepatoma e leucemia, o LA- α no cancro do pulmão, o ganodermanondiol na leucemia, o ácido ganoderénico D nos cancros cervi-

cal, do colon e do pulmão, e o ganoderiol F nos cânceros da mama, cervical e leucemia ^(6, 9, 14, 25). Recentemente foram ainda identificados seis triterpenos oxigenados isolados dos esporos capazes de induzir citotoxicidade *in vitro* no cancro do pulmão e no sarcoma, e três lucialdeídos (A, B e C) extraídos do corpo frutífero, cuja ação citotóxica ocorre no cancro da mama e no sarcoma ^(5, 9, 14, 15).

Por outro lado, uma substância citostática possui a capacidade de induzir a paragem do ciclo celular impedindo a rápida proliferação das células cancerígenas ⁽¹⁴⁾. Dos triterpenos, apenas os ácidos ganodéricos demonstraram esta habilidade, no entanto os mecanismos pelo qual atuam são até ao momento pouco conhecidos. Em estudos no carcinoma cervical destacam-se os GA-S, -Mf e -D que induziram a paragem do ciclo celular nas fases S1, G1 e na transição G2/M, respetivamente ^(6, 9, 14). Por sua vez, no cancro do pulmão salienta-se o GA-T e no cancro da mama o GA-Dm, ambos incitando a interrupção do ciclo celular na fase G1 ^(6, 14).

Outro dos principais mecanismos antitumorais dos triterpenos é a indução da apoptose. Esta é uma forma de morte celular programada que ocorre habitualmente por ação das caspases e que é regulada pelos membros da família Bcl-2 que podem induzir a apoptose, como a Bax e a Bad, ou inibi-la, como a Bcl-2 e a Bcl-xL ⁽²⁸⁻³⁰⁾. As caspases executoras, como a caspase-3, podem ser ativadas por quatro mecanismos: a libertação da granzima B por linfócitos T citotóxicos; a ativação de proteínas adaptadoras com domínios da morte; a ligação do citocromo c mitocondrial ao fator ativador de proteases pró-apoptótico estimulando caspases desencadeantes, como a caspase-9; e a acumulação de p53 aquando erros no ADN. Todos convergem na via de execução que conduz à formação de corpos apoptóticos ^(28, 29). Diversos ácidos ganodéricos têm exibido propriedades pró-apoptóticas. O GA-A mostrou induzir a Bax e as caspases 3 e 9 no linfoma, assim como os GA-Mf e -S no carcinoma cervical ^(9, 14, 26, 31). O GA-T, para além destes mecanismos, mostrou aumentar a quantidade de citocromo c citosólico nos carcinomas cervical e pulmonar e, por sua vez, o GA-Dm manifestou aumento não só do citocromo c como também do fator ativador de proteases pró-apoptótico no melanoma ^(2, 9, 14, 26). Já o GA-Me mostrou induzir o p53 e as caspases 3 e 9, e inibir a Bcl-2 no cancro cervical, enquanto o GA-X parece suprimir as topoisomerases levando à inexistência da quebra de cadeias superenroladas aquando da replicação, processo que aumenta os danos no ADN e consequentemente o p53 ^(9, 14, 26, 31, 32).

A nível de extratos alcoólicos, que isolam maioritariamente triterpenos, um extrato etanólico do corpo frutífero demonstrou a capacidade de diminuir a expressão do NF- κ B e de modificar a ação de genes relevantes no processo apoptótico, levando à diminuição da Bcl-2 e ao aumento da Bax ⁽⁶⁾. Por sua vez, um extrato metanólico enriquecido em triterpenos mostrou características citostáticas que variam na fase do ciclo consoante a sua concentração, sendo que se verifica paragem nas fases G1 e G2/M devido à diminuição das ciclinas D1 e B1, respetivamente ⁽⁹⁾. Este extrato diminuiu a proliferação celular por ações apoptóticas e citostáticas mostrando-se capaz de estimular a morte celular de três maneiras distintas: indução da expressão das caspases-3, -7 e -9, da Bax e da Poli (ADP-ribose) polimerase; diminuição da ação das telomerasas e topoisomerases aumentando os danos no ADN; e inibição da via do p38 MAPK com regulação positiva dos marcadores de autofagia e do número de vacúolos ^(9, 32). O mecanismo autofágico foi corroborado através da análise *in vitro* dos efeitos de um extrato metanólico numa linha celular de adenocarcinoma gástrico. Neste ensaio verificou-se que as células tratadas com este extrato possuíam vacúolos autofágicos, os autofagossomas, e que decorria um aumento dos níveis celulares de LC3-II e uma diminuição dos de p62. Estando reconhecido que os níveis de LC3-II aumentam após indução autofágica e que o p62 é degradado no processo sendo os seus níveis inversamente proporcionais à atividade autofágica, os resultados obtidos confirmam a indução da autofagia pelos extratos metanólicos ⁽³³⁾.

No que respeita aos polissacáridos, estes têm revelado alguma potencialidade antitumoral direta. Apesar dos seus efeitos ainda não se encontrarem largamente estudados, existem estudos *in vitro* e *in vivo* realizados com o intuito de desvendar os mecanismos pelos quais atuam. Assim, alguns ensaios comprovaram a sua capacidade de diminuir o crescimento tumoral *in vivo* no sarcoma e na leucemia, reduzir a viabilidade e a migração celulares das células cancerígenas e minimizar a sua proliferação ^(6, 13-15, 30, 34, 35). Os polissacáridos mostraram ainda propensão para estimular os linfócitos T citotóxicos, corroborado pelo incremento da expressão proteica da granzima B e da expressão do mRNA desta e do IFN- γ , factos que levam a crer que estes são os compostos responsáveis pelo mecanismo de citotoxicidade ^(13, 15).

Para além disso, os polissacáridos parecem atuar na via de sinalização das MAPK, via que envolve principalmente a via das Cinases Reguladas por Sinais Extracelulares

(ERK) que regula a proliferação e diferenciação celulares, da Cinase c-Jun n-Terminal (JNK) que auxilia o controle do ciclo apoptótico e da p38 MAPK que influencia as transições G1/S e G2/M do ciclo celular^(30, 34). Ensaios *in vitro* realizados em células leucémicas e do carcinoma do cólon vieram comprovar esta hipótese. Num destes ensaios, uma dosagem de 10 mg/mL de polissacáridos induziu o colapso membranar levando à morte celular. Verificou-se, igualmente, um aumento do número de células na fase G0/G1 do ciclo celular, indicando uma diminuição da transição G1/S controlada pela ciclina D1, proteína regulada pela ERK e inibida pela p38 MAPK^(13, 15, 30, 34, 35). Foi também detectada uma diminuição da expressão da Bcl-2 e uma indução da Bax, levando à ativação das caspases e posteriormente à apoptose. Esta ação foi comprovada pelas alterações morfológicas características do processo apoptótico visualizadas por microscopia em células HCT-116, tais como a formação de corpos apoptóticos, a forma celular irregular e a baixa densidade de vilosidades^(30, 35). A associação de todos os resultados mencionados leva à suposição de que os polissacáridos estimulam a p38 MAPK levando à inibição do ciclo celular e à indução da apoptose, promovem a expressão da JNK provocando uma atividade pró-apoptótica, e inibem a expressão da ERK instigando uma ação citostática^(13, 30, 34, 35).

Por sua vez, os extratos aquosos, que isolam principalmente polissacáridos, parecem inibir a formação e proliferação de tumores, estimular a citotoxicidade das células NK e também a expressão do mRNA do TNF- α e do IFN- γ , citocinas que suprimem o crescimento celular e induzem a apoptose^(6, 15). Num estudo *in vivo*, 2 mg de um extrato aquoso foi dado a ratinhos sob a forma de injeção intraperitoneal e toma oral durante 3 e 5 dias, respetivamente. Verificou-se uma diminuição do crescimento tumoral de 74% nos ratinhos injetados e de 45-63% nos que realizaram a toma oral, sendo que três dos dez ratinhos em estudo mostraram regressão tumoral total. Outro ensaio realizado com injeção intraperitoneal de uma fração polissacárida do corpo frutífero durante 10 dias, evidenciou uma diminuição do crescimento do sarcoma transplantado em ratinhos em cerca de 95-98%⁽²⁾.

Um ensaio *in vitro* usando GanoPoly[®], um extrato aquoso com elevada quantidade de polissacáridos, demonstrou a sua capacidade de induzir a apoptose e provocar citotoxicidade em diversos cancros numa dosagem de 10 mg/mL^(13, 23). Este mesmo produto nas dosagens de 20, 50 e 100 mg/kg demonstrou diminuir *in vivo* o peso tumoral do sarcoma

em 32,3; 48,2 e 84,9%, respetivamente⁽²³⁾. Já o ReishiMax GLP[®], um extrato do corpo frutífero e esporos constituído por 13% polissacáridos, 6% triterpenos e 1% esporos fissurados, foi analisado *in vitro* e *in vivo*, tendo demonstrado desregular a expressão dos genes da via PI3K/Akt/mTOR que, quando se sobre-expressa, reduz a apoptose e permite a proliferação tumoral. Além disso, este extrato suprimiu a via de sinalização Akt/NF- κ B, que regula a ação da ciclina D1 e a redução da quantidade de eIF4F, complexo que estimula a invasão celular e a formação de metástases. Estas alterações conduzem à redução da apoptose e da paragem do ciclo celular e à redução da viabilidade e capacidade de invasão tumorais^(9, 27, 32).

Para além dos polissacáridos e dos triterpenos, existem ainda estudos realizados com o objetivo de avaliar a atividade de outros compostos do *G. lucidum*. No que respeita a esteróis, o ergosterol e seus derivados são os que mais se destacaram. Um ensaio foi realizado com o intuito de isolar diversos constituintes da fração lipídica do *G. lucidum* e avaliar a sua ação antitumoral e antiangiogénica em células tumorais humanas e células endoteliais da veia umbilical humana. Sobressaíram alguns ergosteróis [(3 β ,5 α ,6 α ,7 α ,22E)-5,6-epoxi-ergosta-8,22-dieno-3,7-diol; (3 β ,5 α ,6 α ,7 α ,22E)-5,6-epoxi-ergosta-8(14),22-dieno-3,7-diol; (3 β ,5 α ,8 α ,22E)-5,8-epidioxi-ergosta-6,22-dien-3-ol; (3 β ,22E)-ergosta-5,7,22-trien-3-ol e (3 β ,5 α ,8 α ,22E)-5,8-epidioxi-ergosta-6,9(11),22-trien-3-ol] que demonstraram atividade inibitória relevante nos dois tipos de linhas celulares tumorais⁽³⁶⁾.

Por forma a verificar se os efeitos do *G. lucidum* se traduziam ao ser humano, foi realizado um ensaio clínico prospetivo, aleatorizado, controlado e multicêntrico. O ensaio iniciou-se com 121 indivíduos com carcinoma pulmonar de células não pequenas em estágio III-IV, divididos em grupo de tratamento (quimioterapia e decocções de um combinado de plantas medicinais chinesas e *G. lucidum*) e controlo (quimioterapia). Terminaram o ensaio 116 indivíduos (63 do grupo tratamento e 53 do grupo controlo). No final deste ensaio determinou-se que o tempo médio de sobrevivência era de 12 meses no grupo controlo *versus* 16,17 meses no grupo de tratamento, sendo que no grupo de tratamento estes valores são de 19,33 e 14,87 meses para indivíduos com cancro em estágio III e IV respetivamente, enquanto no grupo controlo estes valores são de 12,17 e 11,27 meses, respetivamente. Para além disso, determinou-se ainda que as reações adversas, como a leucopenia, ocorreram menos frequentemente no grupo de tratamento e que as



FIGURA 3. *Ganoderma lucidum*. Foto: Apple2000 (licencia CC).

taxas globais de resposta e de controlo da doença foram de 15,87% *versus* 7,55% e de 85,71% *versus* 71,70%, respetivamente nos grupos de tratamento e controlo ⁽³⁷⁾.

Para além dos ensaios já referidos, existem ainda alguns ensaios clínicos com o intuito de confirmar a eficácia e segurança do *G. lucidum* na terapia antitumoral. Todavia, estes são normalmente feitos com um único tipo e estágio de cancro, em pequena escala e maioritariamente com indivíduos oriundos de países asiáticos, o que leva a que alguns não possuam critérios de inclusão nem grupo placebo/controlo. Estas limitações afetam a robustez e aplicabilidade dos ensaios, o que, numa patologia tão complexa como o cancro, não fornece a fidedignidade necessária à informação para que a sua utilização seja realizada de forma vantajosa e segura ^(6, 14, 38, 39).

Desta forma, conclui-se que o *G. lucidum* possui potencial para auxiliar a resposta a tratamentos anticancerígenos, mas ainda não existem evidências suficientes que justifiquem a sua utilização como tratamento de primeira linha, podendo apenas ser útil como terapia adicional associando o seu uso à quimioterapia e radioterapia ^(6, 14, 38).

- Ação antimetastática

A metastização é o processo no qual as células cancerígenas se separam do cancro primário e invadem a membrana basal por forma a passar para o sangue ou linfa, onde migram pelo organismo de forma a invadir um novo tecido, no qual formam um depósito metastático ^(10, 14, 28). A sua existência é uma das principais causas de morte de doentes oncológicos e é um fator que define uma neoplasia como maligna, sendo comum em estádios mais tardios da doença ^(14, 28).

Extratos de *G. lucidum* comprovaram-se capazes de diminuir o potencial metastático por inibição *in vivo* dos genes responsáveis pela invasão tumoral e por subexpressão da via PI3K/Akt/mTOR, impedindo a formação de complexos multiproteicos capazes de estimular a proliferação e crescimento tumorais, a angiogénese e a formação de metástases ^(14, 27). Para além disso, estes extratos provocaram também a diminuição da quantidade de ciclina D1 o que, associado à redução de AP-1 e NF- κ B, diminui o potencial metastático ⁽²⁷⁾. A diminuição de AP-1 e NF- κ B mostrou-se ser estimulada pelos triterpenos através da diminuição da sua ligação ao ADN, mecanismo posteriormente comprovado com um extrato metanólico enriquecido em triterpenos, nomeadamente, ácidos ganodéricos A e H e ácidos lucidénicos A, B, C e N ^(9, 14, 26).

Um dos principais mecanismos antimetastáticos do *G. lucidum* é a diminuição da atividade e expressão das Metaloproteinasas de Matriz (MMP). Estas são uma das três classes de proteases responsáveis pela degradação dos componentes da matriz basal, modificação que permite a passagem das células cancerígenas para a corrente e posteriormente para o novo tecido ^(6, 10, 28). Os compostos responsáveis pela diminuição da atividade das MMP são essencialmente triterpenos, mais especificamente o GA-T e o GA-Me que atuam nas MMP-1, -2 e -9 ^(6, 9, 10, 14, 26, 31). O GA-T parece diminuir a translocação do NF- κ B e a degradação do inibidor do κ B-a, um composto pró-metastático, levando ao decréscimo da MMP-9 e do Ativador de Plasminogénio do tipo Urocinase (uPA), o que promove a supressão *in vivo* do crescimento tumoral e da formação de metástases ^(6, 9, 14, 26, 31). Além destes compostos, o polissacárido peptídeo demonstrou a capacidade de reduzir as MMP-9 e as *Tight Junctions*, e os LA-A, -B, -C e -N mostraram inibir a expressão da MMP-9 pela inativação da ERK e inibição da ligação do ADN ao AP-1 e NF- κ B ^(6, 9, 13).

Um outro fator relevante na metastização é o uPA, que estimula a migração celular através da sua atividade proteolítica que ativa o Fator de Crescimento Tumoral (TGF)- β ⁽¹⁵⁾. Vários estudos indicam que alguns triterpenos (GA-A, GA-H, GA-T e ganodermanotriol) são capazes de inibir a secreção de uPA reduzindo a capacidade invasiva do tumor ^(9, 14, 26). Apesar dos mecanismos ainda não estarem devidamente revelados, crê-se que o GA-A e o GA-H inibam a sinalização do AP-1 e NF- κ B, enquanto o ganodermanotriol parece diminuir também a expressão do uPAR, recetor do uPA ^(9, 14, 31).

- Ação antiangiogénica

A angiogénese é o processo de formação de novos vasos sanguíneos, passo essencial ao crescimento e progressão de tumores e à formação de metástases, visto garantir a existência de condições a nível de oxigénio e nutrientes para o desenvolvimento destes ^(2, 6, 13, 28). Caso esta não ocorra, o tumor torna-se incapaz de crescer para além dos 1-2 mm, distância máxima de difusão do oxigénio e nutrientes a partir dos vasos sanguíneos, visto as condições de hipoxia induzirem a apoptose via p53 ⁽²⁸⁾.

A ação antiangiogénica do *G. lucidum* não se encontra devidamente analisada pelo que os mecanismos específicos ainda não são totalmente conhecidos. De qualquer modo, diversos estudos indicaram que tanto os triterpenos como os polissacáridos realizam esta ação ^(6, 9, 13, 15). Estudos *in vivo* revelaram que o extrato etanólico do *G. lucidum*, numa dose de 10 mg no ensaio da Membrana Corioalantóide, bem como a fração triterpenóide do corpo frutífero, numa dose de 800 mg/L na angiogénese induzida por Matrigel, possuem uma forte atividade anti-angiogénica, sendo a ação do primeiro equiparada à do ácido retinóico ^(5, 15). Estudos posteriores revelaram que a ação do extrato etanólico se poderia dever à sua capacidade de inibir a produção de NO pelos macrófagos, composto que se crê ser responsável pela vasodilatação presente na angiogénese, e que, para além dos extratos referidos, também os ácidos ganodéricos-Me e -F possuíam esta propriedade ^(9, 15).

Já em relação aos polissacáridos, a atenção vira-se para o polissacárido peptídeo extraído do corpo frutífero, visto este composto ter demonstrado capacidade de inibir a angiogénese *in vivo*, mais especificamente através da inibição da secreção de Fator de Crescimento Endotelial Vasculares (VEGF) ^(2, 6, 13, 15). Este é um fator produzido e libertado pelas células tumorais ou pelas células inflamatórias infiltradas no tumor e que se liga ao seu recetor, o VEGFR,

iniciando uma cascata de sinalização que afeta o equilíbrio de fatores angiogénicos, estimulando consequentemente a angiogénese ⁽⁶⁾.

Ação hipoglicémica

Diversos metabolitos do *G. lucidum* evidenciaram ter propriedades hipoglicémicas, nomeadamente, polissacáridos, glicoproteínas e triterpenos.

Os polissacáridos têm evidenciado uma excelente capacidade de incrementar os níveis plasmáticos de insulina e diminuir os de glucose em ensaios *in vivo* ⁽⁴⁰⁻⁴⁴⁾. Num destes ensaios, ratos com diabetes mellitus procederam à toma oral de um extrato aquoso durante 30 dias, tendo culminado no aumento dos níveis séricos de insulina e na diminuição dos níveis de glucose ⁽²⁾. Esta diminuição crê-se ser resultado da regulação de enzimas-chave do metabolismo da glucose, nomeadamente, a inibição das responsáveis pela glucogenólise e gluconeogénese, tais como a glicogenofosforilase, a frutose-1,6-bisfosfatase, a fosfoenolpiruvato carboxinase e a glucose-6-fosfatase, bem como a indução das que regulam a glucólise, como a glucocinase, a fosfofrutocinase e glucose-6-fosfato desidrogenase ^(40-43, 45). Num estudo *in vivo*, ratos obesos e diabéticos procederam à toma oral de 0,003; 0,03 e 0,3 g/Kg de um extrato aquoso de *G. lucidum* durante 4 semanas, tendo os níveis séricos de glucose reduzido significativamente. Ocorreu ainda a diminuição dos níveis da fosfoenolpiruvato carboxinase, o que poderá indicar que os polissacáridos realizaram a regulação enzimática referida ^(2, 46).

Em relação à insulina, os polissacáridos aumentaram o seu nível plasmático existindo a hipótese de promoverem paralelamente a sensibilidade do organismo à insulina ⁽⁴⁷⁾. Os mecanismos que levam ao aumento dos níveis insulínicos não se encontram devidamente explicados, existindo diversas possibilidades: o aumento da sua libertação por estimulação do influxo de cálcio; a inibição do NF- κ B e indução da Bcl-2, protegendo as células pancreáticas, regenerando as células β parcialmente destruídas e diminuindo a sua apoptose; e a diminuição da concentração plasmática de NO e indução da expressão do iNOS nos tecidos pancreáticos, reduzindo a destruição das células β ^(40, 41). Por sua vez, a sensibilização sistémica à insulina poderá dever-se à regulação de citocinas inflamatórias e alteração da composição da microbiota ⁽⁴⁷⁾.

Um dos polissacáridos com resultados promissores é o F31. Este β -heteropolissacárido foi analisado num ensaio *in vitro* onde demonstrou minorar os danos hepáticos indu-

zidos pela patologia, estimular os recetores GLUT4 e inibir a expressão genética responsável pela gluconeogénese e glicogénese, reduzindo a produção hepática de glucose e os níveis desta, mesmo em jejum⁽⁴⁵⁾. Existe também alguma investigação nos ganoderanos A, B e C, glucanos obtidos por extração aquosa do corpo frutífero. O ganoderano C demonstrou efeitos hipoglicemiantes *in vivo*, assim como o ganoderano A após injeção intraperitoneal de uma dose de 100 mg/Kg^(2, 3, 48). O ganoderano B, por sua vez, resultou numa redução dos níveis de glicogénio hepático e numa indução da insulina plasmática, tanto em ratos saudáveis como em ratos com hiperglicemia. Para além disso, o ganoderano B mostrou ainda capacidade de modular a atividade das enzimas hepáticas responsáveis pelo metabolismo da glucose, tendo diminuído a ação da glucose-6-fosfatase 3 horas após injeção peritoneal de 100 mg/Kg^(2, 45, 48).

A nível de glicoproteínas, salienta-se o Fudan-Yueyang-*G. lucidum* (FYGL), um proteoglicano do corpo frutífero. Este composto diminuiu a concentração plasmática de glucose por promover a ativação da glucocinase que estimula a utilização da glucose, pela inibição da fosfoenolpiruvato carboxicinas, pela inibição da GLUT2 hepática que reduz o *output* da glucose e, ainda, pela indução do GLUT4 do músculo esquelético e tecido adiposo que promove a utilização da glucose^(40, 42-45, 49). Para além disso, o FYGL, após sofrer hidrólise pela α -glicosidase, interage com a Proteína Tirosina Fosfatase 1B (PTP1B), proteína que desfosforila o substrato do recetor da insulina, desregulando a sua via de sinalização e induzindo insulinoresistência^(40, 42-45, 49, 50). Assim, a inibição da PTP1B permite que a ligação da insulina ao recetor seja realizada, promovendo o *uptake* de glucose⁽⁴⁴⁾. Este mecanismo foi corroborado num ensaio *in vitro* e *in vivo* no qual o FYGL demonstrou inibir a sobre-expressão de PTP1B e promover a fosforilação do IRS1, um composto que quando fosforilado ativa a via de sinalização da insulina. Adicionalmente, este composto apresentou ainda a capacidade de proteger os tecidos hepáticos e os ilhéus pancreáticos de danos provocados por diabetes e obesidade, de promover a síntese de glicogénio, e de intensificar os níveis de adiponectina, promovendo a suscetibilidade à insulina⁽⁵⁰⁾.

Quanto aos triterpenos, estes têm apresentado propriedades hipoglicemiantes, normalmente relacionadas com a sua ação na enzima aldose redutase, responsável pela redução da glucose a sorbitol, e na α -glicosidase, enzima que catalisa a quebra de polissacarídeos em açúcares simples para que ocorra a sua absorção a nível intestinal⁽¹²⁾.

^{40, 51-53)}. Existem ácidos ganodéricos que inibem fortemente a aldose redutase, tendo sido constatado que a presença da cadeia lateral carbonilo é essencial e que esta ação é exacerbada pela presença de grupos hidroxilo em C3, C7, C11 e C15, bem como da ligação dupla em C20-C22. Assim, a estrutura do ácido ganodérico C2 torna-o a molécula ideal nesta inibição e a do GA-Df um forte inibidor desta enzima^(12, 51, 52). Para além destes compostos, é de salientar o lucidumol A que realiza esta inibição enzimática com um IC_{50} de 19,1 μ M⁽⁵³⁾. Já o ganoderol B, um triterpeno alcoólico, evidenciou ser o constituinte mais eficaz na inibição da α -glicosidase, tendo sido demonstrado que a presença de um grupo hidroxilo em C3 e a existência da ligação dupla C24-C25 são importantes nesta ação^(12, 40). Salientam-se ainda os ácidos lucidénicos Q e E, o ácido ganoderénico B, as ganoleucocinas M e O, e as ganomicinas J, B e I que inibiram a α -glicosidase com um IC_{50} de 0,6-69,1 μ M⁽⁵³⁾. Por último, o SKG-3, um composto existente no extrato metanólico do corpo frutífero, apresentou-se um inibidor seletivo da α -glicosidase por mecanismos competitivos, inibindo-a em 50% quando usado numa dose de 4,6 μ g/mL⁽⁵⁴⁾. Para além dos triterpenos referidos, destacam-se ainda os ácidos ganodéricos B e D, e os ácidos lucidénicos E e H que exibiram ações inibitórias da PTP1B em concentrações de 7,6-41,9 μ M⁽⁵³⁾.

Num ensaio clínico, 71 adultos com diabetes mellitus tipo II foram subdivididos em dois grupos: um placebo e um que tomava 1800 mg de GanoPoly® 3 vezes ao dia durante 2 semanas. No final do estudo, o grupo de indivíduos que tomava GanoPoly® demonstrou alterações na quantidade de insulina e de peptídeo C em jejum e pós-prandial, e ainda redução dos níveis de glucose plasmática e hemoglobina glicada^(2, 3).

Estes resultados são promissores, apontando boas potencialidades de utilização deste cogumelo como hipoglicemiante.

Ação dislipidémica

Apesar de ser das propriedades menos exploradas, diversos ensaios *in vitro* e *in vivo* demonstraram a potencialidade do *G. lucidum* como dislipidémico. Num ensaio *in vivo*, um grupo de ratinhos saudáveis e um grupo de ratinhos diabéticos foram submetidos a uma injeção peritoneal de extrato bruto de *G. lucidum* numa concentração de 200 mg/Kg. Neste ensaio verificaram-se alterações do perfil lipídico, nomeadamente, diminuição dos níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) em 10,40% e 11,61%, de colesterol total em 6,76% e 10,56%, e de triglicéridos em 7,40%

e 10,38%, e o aumento dos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) em 9,33% e 14,94% em ratos saudáveis e diabéticos, respetivamente ⁽⁵⁵⁾.

Foi também realizado um ensaio *in vivo* com extratos hidroalcoólicos de uma estirpe mexicana de *G. lucidum* em 56 ratos macho, com o intuito de definir os mecanismos responsáveis pelas alterações no perfil lipídico. Assim, avaliou-se a acumulação de lípidos no fígado, a expressão genética hepática, a excreção de colesterol e ácidos biliares, e ainda a composição da microbiota intestinal. Estas análises demonstraram a existência de uma redução da expressão de genes envolvidos na síntese hepática de ácidos gordos, com redução da acumulação de triglicéridos no fígado, e estimulação da expressão dos transportadores responsáveis pelo transporte reverso de colesterol. Além do aumento da excreção de ácidos biliares, observou-se também um aumento de *Lactobacillus* na microbiota intestinal, bactérias com uma hidrolase de sais biliares que lhes confere a capacidade de reduzir a reabsorção intestinal de colesterol e, conseqüentemente, os seus níveis plasmáticos. Assim sendo, o *G. lucidum* mostrou atuar no perfil lipídico, nomeadamente, na redução dos níveis de colesterol total e LDL séricos e dos valores de colesterol total e triglicéridos hepáticos, auxiliando na prevenção da acumulação de lípidos no fígado ⁽⁵⁶⁾.

Um outro ensaio *in vivo* foi efetuado durante 4 semanas usando ratos saudáveis como controlo negativo, ratos diabéticos como controlo positivo e ratos diabéticos que tomavam 1 g/dia de esporos de *G. lucidum* em pó. Este último grupo, apesar de não ter retornado a um perfil lipídico normal, demonstrou melhorias, nomeadamente, a diminuição do colesterol total (17,8%) e dos triglicéridos plasmáticos (49%), e o incremento dos níveis de HDL (48,6%) ⁽⁵⁷⁾. Existem outros ensaios *in vivo* realizados com o micélio, sob a forma de pó e de polímeros. O micélio em pó foi dado a ratinhos durante 4 semanas tendo mostrado capacidade de reduzir o colesterol total plasmático (18,6%) e hepático (56%) e os triglicéridos totais hepáticos (46%) ⁽³⁾. Por sua vez, a toma de polímeros obtidos a partir do micélio durante 4 semanas resultou numa diminuição dos níveis de colesterol total plasmático (31%) e hepático (22,4%), de LDL (39%), e de triglicéridos plasmáticos (35,4%) e hepáticos (23,1%), e num aumento do HDL plasmático (24,2%). Estas alterações resultaram num incremento do *ratio* HDL/colesterol total em 24,2% e, conseqüentemente, numa diminuição de 53,5% do *index* aterogénico ⁽⁵⁸⁾.

Os polissacáridos também têm manifestado potencial para reduzir os níveis de colesterol sérico, pensando-se que os

β -glucanos incrementam a conversão de colesterol em ácidos biliares, bem como inibem a formação de micelas no intestino delgado impedindo a absorção do colesterol ^(55,59). Um ensaio *in vivo* realizado com uma dose elevada de FYGL em ratos diabéticos durante 4 semanas, resultou numa diminuição de triglicéridos séricos (52,8%) e hepáticos (65,6%), de colesterol total sérico (65,9%) e hepático (60,7%), LDL (75,2%) e HDL (41,7%). Apesar da diminuição dos níveis de HDL, ocorreu uma redução do *ratio* LDL/HDL, ou seja, do risco ateroesclerótico ^(42, 49).

Existem outros compostos com evidências da sua potencialidade dislipidémica. Ensaio *in vitro* realizados com extratos orgânicos com esteróis e derivados oxigenados do lanosterol na sua composição (GA-Y, ganoderol A e B, e ganoderol A e B), demonstraram possuir capacidade de diminuir a síntese de colesterol ⁽⁶⁰⁾. Ensaio posteriores revelaram que existiam triterpenos capazes de inibir a síntese de colesterol por inibição da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) com um IC₅₀ inferior a 50 μ M, nomeadamente, o GA- η , o LA-E, o ácido ganoderénico K e as ganomicinas J, B e I ⁽⁵³⁾. Também foram realizados ensaios com a fração orgânica de *G. lucidum*, contendo os derivados oxigenados de lanosterol, nos quais se verificaram diminuições dos níveis de colesterol total *in vivo* em miniporcões, redução dos valores de triglicéridos, de colesterol total, de LDL e de HDL *in vivo* em hamsters, e inibição da atividade da HMG-CoA *ex vivo* em hamsters ⁽⁶⁰⁾. Estes resultados evidenciaram que os glucanos e outros polissacáridos alteram a absorção do colesterol a nível intestinal, enquanto os esteróis e derivados oxigenados do lanosterol reduzem a sua síntese hepática, possibilidade corroborada posteriormente pela evidência de que estes compostos provocavam a inibição da lanosterol 14 α -metilase, enzima responsável pelo primeiro passo da conversão do lanosterol em colesterol ^(53, 60, 61).

Decorreu ainda um ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego e cruzado no qual 14 pessoas procederam à toma de cápsulas com 360 mg de extrato aquoso de *G. lucidum* com dois ingredientes ativos, adenosina e GA-A, tendo sido tratados com 2 cápsulas duas vezes ao dia durante 12 semanas. No final do ensaio, verificou-se uma diminuição dos níveis plasmáticos de lípidos, com alterações significativas nos níveis de HDL (aumento de 24%) e de triglicéridos (diminuição de 8%), demonstrando ainda propensão para reduzir os níveis de LDL ⁽⁶²⁾.

Estes resultados são promissores e evidenciam a potencialidade e utilidade deste cogumelo em hiperlipidemias.



FIGURA 4. *Ganoderma lucidum*. Foto: Supportstorm (licencia CC).

Ação anti-inflamatória

A ação anti-inflamatória do *G. lucidum*, tal como as restantes atividades, deve-se a uma elevada diversidade de compostos, tendo sido associada maioritariamente aos triterpenos e à proteína LingZhi-8. Todavia, os mecanismos farmacológicos pelos quais operam ainda não se encontram totalmente esclarecidos⁽⁶³⁾. A análise realizada ao GLBR, um extrato de *G. lucidum* cultivado em arroz castanho, demonstrou a sua capacidade de suprimir *in vivo* a ativação das MAPK e do NF- κ B, resultando numa diminuição da expressão da Cicloxigenase (COX)-2, do TNF- α e das IL-1 β e -6, para além da redução da produção de NO e prostaglandinas E₂ em macrófagos estimulados por lipopolissacáridos⁽⁶⁴⁾.

Os triterpenos têm apresentado ação nos mediadores químicos libertados por mastócitos, neutrófilos e macrófagos, nomeadamente, através da diminuição da ação da NF- κ B e da AP-1, provocando a redução da libertação de citocinas inflamatórias como a TNF- α , a IL-6 e o NO⁽⁵¹⁾. Extratos clorofórmicos com terpenóides e alcalóides têm demonstrado capacidade de inibir tanto inflamações agudas induzidas por carrageninas como crónicas por formalina^(3, 51, 65). Num ensaio *in vivo*, este extrato minimizou o edema induzido por carrageninas em 63,2% e 73,4% e o edema induzido por formalina em 53,4% e 63,4% após administração de 50 e 100 mg/Kg, respetivamente. Esta ação é comparável à do diclofenac, que provocou reduções de 40,3% e 53% nos edemas induzidos por formalina e carrageninas, respetivamente⁽⁶⁵⁾. Por outro lado, um ensaio *in vivo* em células BV2 da microglia estimuladas por lipopolissacáridos foi realizado com o intuito de verificar se os extratos etanólicos de

G. lucidum realmente inibiam a resposta inflamatória. Este ensaio resultou na inibição da sobreprodução de NO, de prostaglandina E₂ e de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 β e TNF- α , pensando-se que as propriedades deste extrato provêm da sua capacidade de bloquear a degradação do inibidor do κ B, assim como de inibir o recetor *toll-like* 4, suprimindo a translocação e transcrição do NF- κ B⁽⁶³⁾.

Por sua vez, a LingZhi-8, uma proteína do micélio de *G. lucidum*, foi analisada num ensaio *in vitro* em células da microglia de murinos. Estas, exceto o grupo controlo negativo, foram incubadas com lipopolissacáridos que induziram a ação da NF- κ B mediada pelo recetor *toll-like*-4, iniciando um processo inflamatório caracterizado pelo aumento da expressão de mediadores pró-inflamatórios. No final do ensaio, a LingZhi-8 demonstrou inibir a expressão do recetor *toll-like*-4 de 45,6% para 40,6%, assim como dos seus níveis de mRNA em 45%. Deste modo, ocorreu uma inibição da translocação do NF- κ B para o núcleo, ação mediada pelo recetor referido, dando-se consequentemente uma modulação da produção de mediadores pró-inflamatórios, nomeadamente, de NO (31%), prostaglandina E₂ (39%) e IL-6 (58%). Ainda neste ensaio, a LingZhi-8 provocou uma diminuição da expressão da iNOS, produtora de NO, e da COX-2, isoenzima responsável pela produção de prostaglandinas inflamatórias, o que se pensa ser uma consequência da inibição do recetor *toll-like*-4⁽⁶⁶⁾.

Em relação a polissacáridos, um β -(1 \rightarrow 3)-D-glucano quase linear e de baixo peso molecular extraído do corpo frutífero (GLPs), foi analisado em relação à inflamação provocada por lipopolissacáridos. Neste ensaio, o GLPs mostrou diminuir a produção de mRNA de TNF- α e de iNOS, inibir a fosforilação da JNK MAPK, bloquear o NF- κ B e neutralizar o recetor *toll-like* 2, ações que levam à diminuição parcial da produção de NO, manifestando a sua capacidade de inibir a inflamação⁽⁶⁷⁾. Existe também um estudo *in vivo* analisando os efeitos de um β -1,3/1,6-glucano na inflamação induzida por regimes alimentares ricos em colesterol. A utilização deste polissacárido resultou numa promoção da produção de IgG e IgA séricas, da expressão do recetor poli-Ig e da produção de IL-2 pelas células NK, levando a uma diminuição da referida inflamação⁽⁶⁴⁾. Foram também realizados alguns ensaios com um polissacárido sulfatado, o GLPss58, sendo que este composto demonstrou inibir a ligação da L-selectina ao seu ligando com um IC₅₀ de 13,5 μ g/mL, ligação esta que é o primeiro passo do processo inflamatório por parte dos leucócitos. Para além disso, este composto pareceu inibir as vias inflamatórias através da

interferência na atividade de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente, TNF- α e IFN- γ , e na ativação do sistema complemento⁽⁶⁴⁾.

A maioria destes resultados decorre de ensaios *in vitro*, motivo pelo qual é necessário que se realizem mais ensaios *in vivo* e ensaios clínicos de modo a comprovar o potencial deste cogumelo e dos seus metabolitos como agentes anti-inflamatórios.

Outras potencialidades

Para além das propriedades já abordadas, o *G. lucidum* tem paralelamente exibido outras potencialidades, tais como as ações antialérgicas, antioxidantes, hepatoprotetoras, anti-virais, antimicrobianas, analgésicas e antiulcerosas⁽³⁻⁸⁾.

Relativamente às suas propriedades antialérgicas, estas passam pela diminuição da libertação da histamina por parte dos mastócitos, ação provocada essencialmente pelos ácidos ganodéricos C e D, e já comprovada em ensaios *in vitro*^(3, 51). Para além disso, o *G. lucidum* tem demonstrado capacidade de restabelecer o equilíbrio entre as citocinas Th1 e Th2, prevenindo a designada “deslocação Th1 para Th2” comum em situações alérgicas mediadas por histamina e caracterizada pela indução da resposta Th2 sem retorno para Th1⁽⁵¹⁾. Num ensaio clínico, indivíduos do sexo masculino entre os 5 e os 39 anos foram divididos em dois grupos, sendo que um procedia à toma de *G. lucidum* na concentração de 1 g/Kg/dia enquanto o outro tomava 3 g/Kg/dia. Neste ensaio, verificou-se uma diminuição dos sintomas alérgicos em ambos os grupos, nomeadamente, sonolência, comichão e espirros⁽³⁾.

No que concerne à atividade antioxidante, o *G. lucidum*, quando administrado numa dosagem de 1000 μ g/mL, reduziu o *stress* oxidativo, induziu a superóxido dismutase e catalase inibidas pelas espécies reativas de oxigénio, restaurou os níveis de glutatião, e aumentou em 65,52% a captação do radical superóxido⁽⁶⁸⁾. Os polissacarídeos demonstram uma atividade captadora de radicais livres significativa, tendo sido determinado que os seus extratos possuíam propriedades captadoras de radicais, antioxidante, redutora e quelante de iões ferrosos bem como inibiam a peroxidação lipídica em 77,2-77,3% quando numa dose de 10-20 mg/mL^(51, 69). Decorreu ainda um ensaio *in vivo* realizado com o intuito de comparar o potencial antioxidante de extratos fenólicos e polissacarídicos do corpo frutífero, dos esporos e de micélio produzido *in vitro*. Em relação aos extratos fenólicos, os valores antioxidantes mais elevados são os do corpo frutífero, valores em conformidade com o



FIGURA 5. *Ganoderma lucidum*. Foto: Jason Hollinger (licencia CC).

seu elevado conteúdo em compostos fenólicos. Por outro lado, dentro dos extratos polissacarídicos salientam-se os esporos, embora o conteúdo em compostos polissacarídicos seja superior no micélio. Assim sendo, concluiu-se que as propriedades captadoras de radicais livres, inibitórias da peroxidação lipídica e a capacidade redutora se relacionam com o conteúdo em compostos fenólicos, principalmente os que se apresentam na forma livre⁽⁷⁰⁾. Por sua vez, os triterpenos pareceram induzir a ação das enzimas catalase e superóxido dismutase, estimulando a remoção das espécies reativas de oxigénio^(10, 71). Um extrato clorofórmico demonstrou provocar uma inibição da geração de radicais do NO, da peroxidação de lípidos, e uma potente ação captadora de radicais livres e do anião superóxido^(3, 65). Para além dos compostos já referidos, o *G. lucidum* possui ainda uma elevada quantidade de aminoácidos essenciais que parecem promover o equilíbrio entre o *status* antioxidante e a produção de radicais livres pela regulação positiva dos genes relacionados com enzimas antioxidantes, o que pode evidenciar utilidade como agente antienvhecimento⁽⁷¹⁾. A ação antioxidante deste cogumelo, associada aos ensaios que demonstram a sua capacidade como agente fotoprotetor, antimicrobiano e ainda supressor de mediadores inflamatórios, têm levantado a possibilidade de que os extratos deste cogumelo possam ser usados como ingrediente para formulações tópicas, a nível do controlo e supressão da hiperpigmentação, da redução da inflamação cutânea e da prevenção do fotoenvelhecimento da pele pela radiação UV⁽⁷²⁾.

Em relação à hepatoproteção, esta propriedade parece estar intimamente ligada à ação antioxidante. Os triterpenos

têm-se revelado úteis na proteção contra a necrose hepática, ação que se poderá dever à atividade destes nas enzimas que atuam nas espécies reativas de oxigênio, assim como às suas propriedades captadoras de radicais livres^(3,71). Dentro dos triterpenos, os ácidos ganodéricos R e S revelaram propriedades hepatoprotetoras no teste de citotoxicidade induzida por galactosamina, enquanto o ácido ganosporérico A reduziu os níveis de Trifosfato de Guanosina em ratos com danos hepáticos provocados por tetracloreto de carbono (CCl₄)^(3,5). Também foi possível demonstrar que induziram a viabilidade celular e inibiram os efeitos do CCl₄. Num ensaio *in vivo* foi realizada a indução de danos nos hepatócitos de carpas (*Cyprinus carpio* L.) através de tratamento com CCl₄, tendo-se analisado o efeito dos polissacarídeos do *G. lucidum* pela sua adição pré e pós-tratamento com CCl₄. Este ensaio corroborou a propriedade hepatoprotetora dos polissacarídeos visto ter comprovado que estes compostos induziam a viabilidade celular, hipótese comprovada pelo aumento de enzimas marcadoras da atividade hepática. Para além disso, os polissacarídeos demonstraram ainda um efeito protetor na hepatotoxicidade aguda induzida pelo CCl₄, através da supressão da resposta inflamatória, da restrição da apoptose induzida e da sua capacidade antioxidante, nomeadamente, pela atividade captadora de radicais livres, inibição da peroxidação lipídica e estimulação do sistema antioxidante⁽⁷³⁾. Para testar esta potencialidade, um ensaio clínico duplo-cego, aleatorizado e multicêntrico foi realizado com 90 indivíduos com hepatite B crónica, tendo 60 tomado GanoPoly® durante 12 semanas. Dos 52 indivíduos a tomar GanoPoly® que terminaram o estudo, 13 apresentaram reduções nos níveis de HBeAg, um proteína solúvel do *core*, bem como de ADN viral, indicando uma redução da replicação viral. Após 6 meses de estudo, 33% dos indivíduos apresentavam valores de aminotransferases normais e 13% já não possuíam no organismo antigénios de superfície de hepatite B, sinais de uma infeção resolvida^(3,74). Foi também realizado um outro ensaio clínico em 42 indivíduos saudáveis, nos quais se verificou uma redução do *stress* oxidativo, um aumento do *status* antioxidante e uma diminuição da sobreprodução de radicais livres, fatores que protegem as células de danos e que levam à normalização da morfologia hepática pela redução dos seus danos⁽⁷¹⁾.

No que respeita às propriedades antivirais do *G. lucidum*, estas têm sido maioritariamente exploradas em relação ao vírus da Imunodeficiência Humana, ao vírus Herpes Simplex e ao vírus Epstein-Barr^(2, 3, 10, 75-77). No vírus da

Imunodeficiência Humana, destacam-se os triterpenos, que inibiram tanto a transcriptase reversa como a protease, enzimas essenciais na replicação do vírus^(2, 10, 76). Na transcriptase reversa salientam-se o ácido ganodérico B e o ganoderol B, que demonstraram uma ação inibitória potente com um IC₅₀ de 0,17 mM, enquanto na protease se evidenciam o ganodermanontriol, o ganodermanondiol, o lucidumol B e o ácido ganolucídico A, que inibiram esta enzima com um IC₅₀ de 20-90 µM^(76, 77). Já no vírus Herpes Simplex, foi identificado um proteoglicano que inibiu a sua replicação através de uma atuação nas capacidades virais de adsorção e invasão das células alvo^(2, 3). Por fim, no vírus Epstein-Barr salientam-se os ácidos ganodéricos A e B, o ganoderol B, o ganodermanontriol e o ganodermanondiol, triterpenos que parecem inibir significativamente a ativação dos antigénios virais e, numa dose de 10 µM, diminuir a atividade das telomerasas, enzima que se encontra sobre-expressa em 85-90% das células tumorais⁽⁷⁵⁾.

Para além da sua ação antiviral, o *G. lucidum* tem ainda revelado eficácia como agente antibacteriano e antifúngico. Esta propriedade foi corroborada através da análise *in vitro* da ação deste cogumelo em diversas bactérias e fungos. Neste ensaio, o seu extrato metanólico apresentou atividade contra todas as bactérias testadas com uma concentração mínima inibitória de 0,0125-0,75 mg/mL e uma concentração mínima bactericida de 0,035-1,5 mg/mL, apresentando-se o *Staphylococcus aureus* e o *Bacillus cereus* como os mais sensíveis. No que respeita aos fungos, também estes se demonstraram sensíveis ao extrato com uma concentração mínima inibitória de 0,005-1,5 mg/mL e uma concentração mínima fungicida de 0,1-0,4 mg/mL, sendo que o *Trichoderma viride* foi o fungo mais suscetível⁽⁷⁸⁾.

Efeitos secundários, interações e toxicidade

A maioria dos ensaios realizados com produtos naturais focam sobretudo aspetos de eficácia, existindo menos dados disponíveis relativamente à segurança, tolerabilidade, interações e possível toxicidade destes produtos⁽⁷⁹⁾. No que respeita ao *G. lucidum*, também a maioria dos ensaios efetuados assenta em aspetos de eficácia. Existem, no entanto, alguns ensaios clínicos nos quais se solicitou aos participantes que reportassem todos os efeitos secundários ou alterações físicas ou comportamentais que pudessem ter ocorrido no decorrer do ensaio, sendo estes os responsáveis pela maioria da informação existente relativa à segurança deste cogumelo.

A nível de efeitos secundários, existem ensaios nos quais estes foram reportados como inexistentes, enquanto outros reportam alguns efeitos secundários ^(6, 39, 56). Num ensaio clínico realizado com o intuito de avaliar a segurança e tolerabilidade do *G. lucidum*, 16 indivíduos saudáveis foram divididos em dois grupos: um placebo e um que tomava 2 g de SunRecome[®], extrato constituído por 15,8% de polissacáridos e 1,89% de triterpenos, duas vezes por dia durante 10 dias. Foram reportados 2 efeitos adversos no grupo que procedia à toma de SunRecome[®] (1 polidipsia e 1 fadiga) e 4 no placebo (3 polidipsia e 1 fadiga) ⁽⁷⁹⁾. Num ensaio clínico distinto, 68 indivíduos com cancro do pulmão tomaram 600 mg de GanoPoly[®] 2 vezes ao dia durante 12 semanas sendo que, no final do estudo, 4 indivíduos referiram ter apresentado efeitos adversos, nomeadamente, um caso de vômitos, um de insónias e dois de náuseas ⁽⁶⁾. Num outro ensaio, 26 pessoas com dislipidemia ou hipertensão participaram num ensaio clínico de 12 semanas, na qual 13 tomavam placebo e os restantes tomavam 1,44 g/dia de extrato aquoso de *G. lucidum*, mais especificamente adenosina e GA-A. O grupo que procedeu à toma de *G. lucidum* reportou a ocorrência de 6 casos de efeitos secundários (3 de dor de cabeça, 1 de gripe, 1 de dor de garganta e 1 não identificado) ⁽⁶²⁾. Estes efeitos não se demonstraram significativos visto também terem ocorrido no grupo placebo ou por serem sintomas inespecíficos que podem ser facilmente causados por outros motivos que não a toma do extrato do cogumelo ^(6, 62).

Quanto a interações, foi detetado que o *G. lucidum* interage com alguns fármacos, tendo sido demonstrado sinergia com o 5-Fluorouracil na inibição do crescimento de células cancerígenas. Os triterpenos, por seu lado, mostraram aumentar a sensibilidade celular à citotoxicidade da cisplatina e ainda estimular as propriedades pró-apoptóticas da doxorubicina ^(2, 6, 9, 14, 30, 35). Para além disso, existem também indícios de que os polissacáridos de *G. lucidum* têm uma ação atenuante da toxicidade da doxorubicina, nomeadamente, na morte de cardiomiócitos, apoptose, stress oxidativo e produção de citocinas pró-inflamatórias provocados por este composto ⁽⁶⁰⁾. Assim sendo, as interações detetadas demonstraram-se benéficas, visto resultarem numa instigação da ação das substâncias antineoplásicas referidas, bem como numa possível redução da sua toxicidade. No entanto, a sua utilização concomitante deverá ser alvo de conhecimento pelo profissional de saúde, podendo haver a necessidade de alteração da posologia dos fármacos.

No que respeita à toxicidade, esta revelou-se reduzida tanto em ensaios *in vitro* como *in vivo* ^(2,14). Neste âmbito, foi realizado um ensaio *in vivo* com o intuito de avaliar a toxicidade dos polissacáridos do *G. lucidum*. Neste ensaio procedeu-se à divisão dos ratos em dois grupos controlo, um positivo e um negativo, e em grupos com a toma de 500, 2500 e 5000 mg/Kg de polissacáridos extraídos do pó do corpo frutífero, para posterior avaliação da toxicidade aguda, sub-crónica e dos índices hematológicos. Para a avaliação da toxicidade genética, os grupos procederam à toma de dosagens diferentes, nomeadamente, 2,5; 5 e 10 g/Kg. Quanto à toxicidade aguda, não se verificaram indícios de toxicidade a nível de mortalidade ou alterações comportamentais até à dose de 5000 mg/Kg, levando a crer que o cogumelo é considerado não tóxico. Na toxicidade sub-crónica foram analisados 80 ratos, não tendo ocorrido alterações ou efeitos relevantes. Relativamente à toxicidade genética não se verificou existência de mutagenicidade, nem *in vitro* a nível de colónias mutadas, nem *in vivo* em relação à frequência de células em metáfase com cromossomos aberrantes. Apesar disso, verificou-se a existência de algumas alterações a nível de esperma, nomeadamente, na morfologia dos espermatozoides, sendo a percentagem de espermatozoides anormais de 2,14; 2,44 e 2,24% para as dosagens 2,5; 5 e 10 g/Kg, respetivamente. Todavia, estes valores não se demonstraram relevantes, visto serem semelhantes aos do controlo negativo (aproximadamente 2,20%) e serem inferiores aos do controlo positivo (cerca de 7,50%). Por outro lado, os índices hematológicos tiveram aumento nos ratos fêmea que tomavam 4 g/Kg sem existência de toxicidade associada ⁽¹⁷⁾.

Num ensaio *in vivo*, procedeu-se à administração de 6g/Kg de FYGL em 10 ratos durante 5 dias ocorrendo a morte de 5 ratos (3 após 2 h da administração e 2 após 24 h), assumindo-se que a LD₅₀ seja de 6 g/Kg. Ulteriormente, o procedimento foi repetido com apenas 3 g/Kg, tendo todos os ratos terminado o ensaio vivos ⁽⁴⁴⁾. Decorreu subsequentemente um outro ensaio *in vitro* com a administração do extrato aquoso de *G. lucidum*, observando-se alguns sinais de toxicidade, nomeadamente, a diminuição da atividade locomotora, aumento da sensibilidade ao toque e à dor, taquipneia, prostração e diminuição da ingestão de alimentos. Neste ensaio foi analisada a toxicidade do *G. lucidum* como fator de mortalidade e, para tal, foi realizada a administração do extrato aquoso nas concentrações de 2, 4 e 8 g/Kg, tendo a mortalidade sido de 0, 66,6 e 100% respetivamente, assumindo um LD₅₀ de aproximadamente 3,5 g/Kg ⁽⁸¹⁾.

Assim sendo, a maioria dos ensaios existentes relativos à toxicidade do *G. lucidum* têm comprovado a sua alegação como não tóxico, uma vez que os resultados obtidos são similares aos do controlo e pelo facto dos valores de dose letal determinados serem bastante elevados.

Conclusão

Ganoderma lucidum é um basidiomiceto amplamente utilizado na medicina oriental, cuja utilização se tem estendido em larga escala à medicina ocidental devido à crescente evidência das suas potencialidades medicinais.

Esta revisão bibliográfica evidencia diversas potencialidades deste cogumelo, com especial destaque nas ações no sistema imunitário, no cancro, na diabetes mellitus, na dislipidemia e na inflamação, dando ênfase aos seus compostos ativos, assim como aos possíveis mecanismos de ação responsáveis por estas atividades.

Constata-se que o *G. lucidum* é um cogumelo rico em diversas substâncias ativas, salientando-se os β -D-glucanos e os ácidos ganodéricos, que lhe conferem uma panóplia de propriedades medicinais, comprovadas por diversos ensaios *in vitro* e *in vivo*, especialmente em relação às suas características imunoestimulantes, citotóxicas, citostáticas, pró-apoptóticas, antimetastáticas, antiangiogénicas, hipoglicemiantes, hipolipidémicas e anti-inflamatórias.

Embora os estudos realizados até ao momento tenham evidenciado as diversas potencialidades do *G. lucidum*, é necessário refletir acerca das lacunas atualmente existentes, nomeadamente, o desconhecimento de diversos mecanismos de ação e a baixa quantidade de ensaios clínicos, bem como o reduzido número de estudos de toxicidade e segurança. Para além destes fatores, é ainda de salientar que a maioria dos ensaios clínicos efetuados até ao momento são normalmente feitos com um único tipo e estágio de cancro, em pequena escala, maioritariamente com indivíduos asiáticos e sem critérios de inclusão nem grupo placebo/controlo. Estas limitações afetam a fidedignidade dos ensaios pela redução da robustez dos seus resultados. Assim, é importante que se possam realizar mais ensaios clínicos que comprovem o benefício da sua utilização, de modo a estabelecer uma base científica sólida que corrobore a sua eficácia e que colmate as lacunas referidas.

Com o progressivo crescimento da ocorrência de patologias crónicas, da consciencialização de estratégias preventivas ou auxiliares, e da comercialização de produtos naturais, cabe aos profissionais de saúde adquirirem conhecimentos necessários e atuais acerca destes produtos, para que con-

sigam, de forma assertiva, consciente e confiante, efetuar a sua recomendação e o devido aconselhamento face a questões de utilização, posologia e precauções.

Referências bibliográficas

1. Wachtel-Galor S, Tomlinson B, Benzie IFF. *Ganoderma lucidum* ('Lingzhi'), a Chinese medicinal mushroom: biomarker responses in a controlled human supplementation study. *British Journal of Nutrition* 2004; 91(2): 263-269.
2. Wachtel-Galor S, Yuen J, Buswell JA, Benzie IFF. *Ganoderma lucidum* (Lingzhi or Reishi). Em: Benzie I.F.F., Wachtel-Galor S. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2ª Edição, p. 175-199. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis, 2011.
3. Sanodiya BS, Thakur GS, Baghel RK, Prasad GBKS, Bisen PS. *Ganoderma lucidum*: A Potent Pharmacological Macrofungus. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 2009; 10 (8): 717-742.
4. Hobbs C. *Medicinal Mushrooms*. 3ª edição. Loveland: Interweave Press, Inc., 1996.
5. Boh B, Berovic M, Zhang J, Zhi-Bin L. *Ganoderma lucidum* and its pharmaceutically active compounds. *Biotechnology Annual Review* 2007; 13: 265-301.
6. Kladar NV, Gavaric NS, Bozin BN. *Ganoderma*: insights into anticancer effects. *European Journal of Cancer Prevention* 2016; 25 (5): 462-471.
7. Xia Q, Zhang H, Sun X, Zhao H, Wu L, Zhu D, et al. A Comprehensive Review of the Structure Elucidation and Biological Activity of Triterpenoids from *Ganoderma* spp. *Molecules* 2014; 19 (11): 17478-14535.
8. Kuo MC, Weng CY, Ha CL, Wu MJ. *Ganoderma lucidum* mycelia enhance innate immunity by activating NF- κ B. *Journal of Ethnopharmacology* 2006; 103 (2): 217-222.
9. Wu GS, Guo JJ, Bao JL, Li XW, Chen XP, Lu JJ, et al. Anti-cancer properties of triterpenoids isolated from *Ganoderma lucidum* – a review. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2013; 22 (8): 981-992.
10. Bishop KS, Kao CHJ, Xu Y, Glucina MP, Patterson RRM, Ferguson LR. From 2000 years of *Ganoderma lucidum* to recent developments in nutraceuticals. *Phytochemistry* 2015; 114: 56-65.
11. Amdekar S. *Ganoderma lucidum* (Reishi): source of pharmacologically active compounds. *Current Science* 2016; 111 (6): 976-978.
12. Fatmawati S, Kondo R, Shimizu K. Structure-activity relationships of lanostane-type triterpenoids from *Ganoderma lingzhi* as α -glucosidase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemical Letters* 2013; 23 (21): 5900-5903.
13. Xu Z, Chen X, Zhong Z, Chen L, Wang Y. *Ganoderma lucidum* Polysaccharides: Immunomodulation and Potential Anti-Tumor Activities. *The American Journal of Chinese Medicine* 2011; 39 (1): 15-27.
14. Cheng S, Sliva D. *Ganoderma lucidum* for Cancer Treatment: We Are Close but Still Not There. *Integrative Cancer Therapies* 2015; 14 (3): 249-257.

15. Lin Z, Zhang H. Anti-tumor and immunoregulatory activities of *Ganoderma lucidum* and its possible mechanisms. *Acta Pharmacologia Sinica* 2004; 25 (11): 1387-1395.
16. Yeh CH, Chen HC, Yang JJ, Chuang WI, Sheu F. Polysaccharides PS-G and Protein LZ-8 from Reishi (*Ganoderma lucidum*) Exhibit Diverse Functions in Regulating Murine Macrophages and T Lymphocytes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2010; 58 (15): 8535-8544.
17. Zhang J, Gao X, Pan Y, Xu N, Jia L. Toxicology and immunology of *Ganoderma lucidum* polysaccharides in Kunming mice and Wistar rats. *International Journal of Biological Macromolecules* 2016; 85: 302-310.
18. Lin ZB. Cellular and Molecular Mechanisms of Immuno-modulation by *Ganoderma lucidum*. *Journal of Pharmacological Sciences* 2005; 99 (2): 144-153.
19. Chan YH, Yang JS, Yang JL, Wu CL, Chang SJ, Lu KW, et al. *Ganoderma lucidum* Extract Promotes Immune Responses in Normal BALB/c Mice In Vivo. *In Vivo* 2009; 23 (5): 755-760.
20. Zhu N, Lv X, Wang Y, Li J, Liu Y, Lu W, et al. Comparison of immunoregulatory effects of polysaccharides from three natural herbs and cellular uptake in dendritic cells. *International Journal of Biological Macromolecules* 2016; 93 (Pt A): 940-951.
21. Zhang Z, Tang Q, Zimmerman-Kordmann M, Reutter W, Fan H. Activation of B lymphocytes by GLIS, a bioactive proteoglycan from *Ganoderma lucidum*. *Life Sciences* 2002; 71 (6): 623-638.
22. Lai CY, Hung JT, Lin HH, Yu AL, Chen SH, Tsai YC, et al. Immunomodulatory and adjuvant activities of a polysaccharide extract of *Ganoderma lucidum* in vivo and in vitro. *Vaccine* 2010; 28 (31): 4945-4954.
23. Gao Y, Gao H, Chan E, Tang W, Xu A, Yang H, et al. Antitumor Activity and Underlying Mechanisms of Ganopoly, the Refined Polysaccharides Extracted from *Ganoderma lucidum* in Mice. *Immunological Investigations* 2005; 34 (2): 171-198.
24. Chen X, Hu ZP, Yang XX, Huang M, Gao Y, Tang W, et al. Monitoring of immune responses to a herbal immuno-modulator in patients with advanced colorectal cancer. *International Immunopharmacology* 2006; 6 (3): 499-508.
25. Li P, Deng YP, Wei XX, Xu JH. Triterpenoids from *Ganoderma lucidum* and their cytotoxic activities. *Natural Product Research: Formerly Natural Product Letters* 2013; 27 (1): 17-22.
26. Radwan FFY, Perez JM, Haque A. Apoptotic and Immune Restoration Effects of Ganoderic Acids Define a New Prospective for Complementary Treatment of Cancer. *Journal of Clinical and Cellular Immunology* 2011; S3: 04.
27. Suarez-Arroyo IJ, Rosario-Acevedo R, Aguilar-Perez A, Clemente PL, Cubano LA, Serrano J, et al. Anti-Tumor Effects of *Ganoderma lucidum* (Reishi) in Inflammatory Breast Cancer in In Vivo and In Vitro Models. *Plos One* 2013; 8 (2): 57431-57442.
28. Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Patologia Estrutural e Funcional*. 6ª edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2000.
29. Elmore S. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicologic Pathology* 2007; 35 (4): 495-516.
30. Liang Z, Yi Y, Guo Y, Wang R, Hu Q, Xiong X. Chemical Characterization and Antitumor Activities of Polysaccharide Extracted from *Ganoderma lucidum*. *International Journal of Molecular Sciences* 2014; 15 (5): 9103-9116.
31. Gill BS, Naveget, Mehra R, Kumar V, Kumar S. Ganoderic acid, lanostanoid triterpene: a key player in apoptosis. *Investigational New Drugs* 2017. [Acedido a 30 de novembro de 2017]. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10637-017-0526-0>.
32. Chen C, Li P, Li Y, Yao G, Xu JH. Antitumor effects and mechanisms of *Ganoderma* extracts and spores oil. *Oncology Letters* 2016; 12 (5): 3571-3578.
33. Reis FS, Lima RT, Morales P, Ferreira ICFR, Vasconcelos MH. Methanolic Extract of *Ganoderma lucidum* Induces Autophagy of AGS Human Gastric Tumor Cells. *Molecules* 2015; 20 (10): 17872-17882.
34. Yang G, Yang L, Zhuang Y, Qian X, Shen Y. *Ganoderma lucidum* polysaccharide exerts anti-tumor activity via MAPK pathways in HL-60 acute leukemia cells. *Journal of Receptors and Signal Transduction* 2016; 36 (1): 6-13.
35. Liang Z, Guo YT, Yi YJ, Wang RC, Hu QL, Xiong XY. *Ganoderma lucidum* Polysaccharides Target a Fas/Caspase Dependent Pathway to Induce Apoptosis in Human Colon Cancer Cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2014; 15 (9): 3981-3986.
36. Chen S, Yong T, Zhang Y, Su J, Jiao C, Xie Y. Anti-tumor and Anti-Angiogenic Ergosterols from *Ganoderma lucidum*. *Frontiers in Chemistry* 2017; 5 (85).
37. Xu ZY, Jin CJ, Zhou CC, Wang ZQ, Zhou WD, Deng HB, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer with Chinese herbal medicine by stages combined with chemotherapy. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2011; 137 (7): 1117-1122.
38. Jin X, Beguerie JR, Sze DM, Chan GCF. *Ganoderma lucidum* (Reishi mushroom) for cancer treatment (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 4: Art. Nº.: CD007731.
39. Yoshimura K, Kamoto T, Ogawa O, Matsui S, Tsuchiya N, Tada H, Murata K, et al. Medicinal mushrooms used for biochemical failure after radical treatment for prostate cancer: An open-label study. *International Journal of Urology* 2010; 17 (6): 548-554.
40. Ma HT, Hsieh JF, Chen ST. Anti-diabetic effects of *Ganoderma lucidum*. *Phytochemistry* 2015; 114: 109-113.
41. Zheng J, Yang B, Yu Y, Chn Q, Huang T, Li D. *Ganoderma lucidum* Polysaccharides Exert Anti-Hyperglycemic Effect on Streptozotocin-Induced Diabetic Rats Through Affecting β -Cells. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening* 2012; 15 (7): 542-550.
42. Wang CD, Teng BS, He YM, Wu JS, Pan D, Pan LF, et al. Effect of a novel proteoglycan PTP1B inhibitor from *Ganoderma lucidum* on the amelioration of hyperglycaemia and dyslipidaemia in db/db mice. *British Journal of Nutrition* 2012; 108 (11): 2014-2025.
43. Teng BS, Wang CD, Zhang D, Wu JS, Pan D, Pan LF, Yang HJ, et al. Hypoglycemic effect and mechanism of a proteoglycan from *Ganoderma lucidum* on streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2012; 16 (2): 166-175.

44. Teng BS, Wang CD, Yang HJ, Wu JS, Zhang D, Zheng M, et al. A Protein Tyrosine Phosphatase 1B Activity Inhibitor from the Fruiting Bodies of *Ganoderma lucidum* (Fr.) Karst and Its Hypoglycemic Potency on Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetic Mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2011; 59 (12): 6492-6500.
45. Xiao C, Wu Q, Zhang J, Xie Y, Cai W, Tan J. Antidiabetic activity of *Ganoderma lucidum* polysaccharides F31 down-regulated hepatic glucose regulatory enzymes in diabetic mice. *Journal of Ethnopharmacology* 2017; 196: 47-57.
46. Seto SW, Lam TY, Tam HL, Au ALS, Chan SW, Wu JH, et al. Novel hypoglycemic effects of *Ganoderma lucidum* water-extract in obese/diabetic (+db/+db) mice. *Phytomedicine* 2009; 16 (5): 426-436.
47. Xu S, Dou Y, Ye B, Wu Q, Wang Y, Hu M, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharides improve insulin sensitivity by regulating inflammatory cytokines and gut microbiota composition in mice. *Journal of Functional Food* 2017; 38 (Part A): 545-552.
48. Xiao C, Wu QP, Cai W, Tan JB, Yang XB, Zhang JM. Hypoglycemic Effects of *Ganoderma lucidum* Polysaccharides in Type 2 Diabetic Mice. *Archives of Pharmacal Research* 2012; 35 (10): 1793-1801.
49. Pan D, Zhang D, Wu J, Chen C, Xu Z, Yang H, et al. Antidiabetic, Antihyperlipidemic and Antioxidant Activities of a Novel Proteoglycan from *Ganoderma lucidum* Fruiting Bodies on db/db Mice and the Possible Mechanism. *Plos One* 2013; 8 (7): 68332-68341.
50. Yang Z, Chen C, Zhao J, Xu W, He Y, Yang H, et al. Hypoglycemic mechanism of a novel proteoglycan, extracted from *Ganoderma lucidum*, in hepatocytes. *European Journal of Pharmacology* 2018; 820: 77-85.
51. Bhardwaj N, Katyal P, Sharma AK. Suppression of Inflammatory and Allergic Responses by Pharmacologically Potent Fungus *Ganoderma lucidum*. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery* 2014; 8: 104-117.
52. Fatmawati S, Shimizu K, Kondo R. Ganoderic acid Df, a new triterpenoid with aldose reductase inhibitory activity from the fruiting body of *Ganoderma lucidum*. *Fitoterapia* 2010; 81 (8): 1033-1036.
53. Chen B, Tian J, Zhang J, Wang K, Liu L, Yang B, et al. Triterpenes and meroterpenes from *Ganoderma lucidum* with inhibitory activity against HMGs reductase, aldose reductase and α -glucosidase. *Fitoterapia* 2017; 120: 6-16.
54. Kim SD, Nho HJ. Isolation and Characterization of α -Glucosidase Inhibitor from the Fungus *Ganoderma lucidum*. *The Journal of Microbiology* 2004; 42 (3): 223-227.
55. Roy DN, Monjur-AL-Hossain ASM, Islam R, Aziz A. Comparative Studies on Serum Lipid Profile of *Ganoderma lucidum* Extract And Atorvastatin In Normal and Diabetic Mice. *American Journal of Pharmacy and Health Research* 2016; 4 (5): 140-151.
56. Meneses ME, Matínez-Carrera D, Torres N, Sánchez-Tapia M, Aguilar-López M, Morales P, Sobal M, Bernabé T, et al. Hypocholesterolemic Properties and Prebiotic Effects of Mexican *Ganoderma lucidum* in C57BL/6 Mice. *Plos One* 2016; 11 (7): 0159631-0159650.
57. Wang F, Zhou Z, Ren X, Wang Y, Yang R, Luo J, et al. Effect of *Ganoderma lucidum* spores intervention on glucose and lipid metabolism gene expression profiles in type 2 diabetic rats. *Lipids in Health and Disease* 2015; 14 (49).
58. Yang BK, Jeong SC, Song CH. Hypolipidemic Effect of Exo- and Endo-Biopolymers Produced from Submerged Mycelial Culture of *Ganoderma lucidum* in Rats. *Journal of Microbiology and Biotechnology* 2002; 12 (6): 872-877.
59. Gil-Ramirez A, Clavijo C, Palanisamy M, Soler-Rivas C, Ruiz-Rodríguez A, Marín FR, et al. Edible mushrooms as potential sources of new hypocholesterolemic compounds. Em: *International Conference on Mushroom Biology and Mushroom Products, 7ª Edição, Arcaçhon, França. Mushroom biology and mushroom products. Villena-ce d'Ornon Cedex: Institut National de la Recherche Agronomique, 2011.*
60. Berger A, Rein D, Kratky E, Monard I, Hajjaj H, Meirim I, et al. Cholesterol-lowering properties of *Ganoderma lucidum* in vitro, ex vivo, and in hamsters and minipigs. *Lipids in Health and Disease* 2004; 3 (2).
61. Hajjaj H, Macé C, Roberts M, Niederberger P, Fay LB. Effect of 26-Oxygenosterols from *Ganoderma lucidum* and Their Activity as Cholesterol Synthesis Inhibitors. *Applied and Environmental Microbiology* 2005; 71 (7): 3653-3658.
62. Chu TTW, Benzie IFF, Lam CWK, Fok BSP, Lee KKC, Tomlinson B. Study of potential cardioprotective effects of *Ganoderma lucidum* (Lingzhi): results of a controlled human intervention trial. *British Journal of Nutrition* 2012; 107 (7): 1017-1027.
63. Yoon HM, Jang KJ, Han MS, Jeong JW, Kim GY, Lee JH, et al. *Ganoderma lucidum* ethanol extract inhibits the inflammatory response by suppressing the NF-kB and toll-like receptor pathways in lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglial cells. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2013; 5 (3): 957-963.
64. Zhang K, Liu Y, Zhao X, Tang Q, Dernelde J, Zhang J, et al. Anti-inflammatory properties of GLPs58, a sulfated polysaccharide from *Ganoderma lucidum*. *International Journal of Biological Macromolecules* 2017. [Acedido a 28 de novembro de 2017]. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.09.015>.
65. Soniamol J, Baby S, Varughese G, Thozhuthumparambal PS, Kainoor KJ. Antioxidative and Antiinflammatory Activities of the Chloroform Extract of *Ganoderma lucidum* Found in South India. *Scientia Pharmaceutica* 2009; 77 (1): 111-122.
66. Chen SJ, Lin HH, Huang WC, Tsai PJ, Chen WP, Chen DC, et al. Ling-Zhi-8 (LZ-8) suppresses the production of pro-inflammatory mediators in murine microglial BV-2 cells. *Food and Agricultural Immunology* 2017; 28 (6).
67. Wang J, Yuan Y, Yue T. Immunostimulatory activities of β -D-glucan from *Ganoderma lucidum*. *Carbohydrate Polymers* 2014; 102: 47-54.
68. Cherian E, Sudheesh NP, Janardhanan KK, Patani G. Free-radical scavenging and mitochondrial antioxidant activities of Reishi-*Ganoderma lucidum* (Curt: FR) P. Karst and Arogyapacha-*Trichopus zeylanicus* gaertn extracts. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology* 2009; 20 (4): 289-307.
69. Kozarski M, Klaus A, Niksica M, Vrvicb MM, Todorovicc N, Jakovljevicc D, et al. Antioxidative activities and chemical character-

- rization of polysaccharide extracts from the widely used mushrooms *Ganoderma applanatum*, *Ganoderma lucidum*, *Lentinus edodes* and *Trametes versicolor*. *Journal of Food Composition and Analysis* 2012; 26 (1-2): 144-153.
70. Heleno SA, Barros L, Martins A, Queiroz MJRP, Santos-Buelga C, Ferreira ICFR. Fruiting body, spores and in vitro produced mycelium of *Ganoderma lucidum* from Northeast Portugal: A comparative study of the antioxidant potential of phenolic and polysaccharidic extracts. *Food Research International* 2012; 46 (1): 135-140.
71. Chiu HF, Fu HY, Lu YY, Han YC, Shen YC, Venkatakrishnan K, et al. Triterpenoids and polysaccharide peptides-enriched *Ganoderma lucidum*: a randomized, double-blind placebo-controlled crossover study of its antioxidation and hepatoprotective efficacy in healthy volunteers. *Pharmaceutical Biology* 2017; 55 (1): 1041-1046.
72. Taofic O, Heleno SA, Calhelha RC, Alves MJ, Barros L, González-Paramás AM, et al. The potential of *Ganoderma lucidum* extracts as bioactive ingredients in topical formulations, beyond its nutritional benefits. *Food and Chemical Toxicology* 2017; 108 (Part A): 139-147.
73. Liu YJ, Du JL, Cao LP, Jia R, Shen YJ, Zhao CY, et al. Anti-inflammatory and hepatoprotective effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on carbon tetrachloride-induced hepatocyte damage in common carp (*Cyprinus carpio* L.). *International Immunopharmacology* 2015; 25 (1): 112-120.
74. Gao Y, Zhou S, Chen G, Dai X, Ye J, Gao H. A Phase I/II Study of a *Ganoderma lucidum* (Curt.: Fr.) P. Karst. (Ling Zhi, Reishi Mushroom) Extract in Patients with Chronic Hepatitis. *International Journal of Medicinal Mushrooms* 2002; 4 (4).
75. Zheng DS, Chen LS. Triterpenoids from *Ganoderma lucidum* inhibit the activation of EBV antigens as telomerase inhibitors. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2017; 14 (4): 3273-3278.
76. El-Mekkawy S, Meselhy MR, Nakamura N, Tezuka Y, Hattori M, Kakiuchi N, et al. Anti-HIV-1 and anti-HIV-1-protease substances from *Ganoderma lucidum*. *Phytochemistry* 1998; 49 (6): 1651-1657.
77. Ma B, Ren W, Zhou Y, Ma J, Ruan Y, Wen CN. Triterpenoids from the spores of *Ganoderma lucidum*. *North American Journal of Medical Sciences* 2011; 3 (11): 495-498.
78. Heleno SA, Ferreira ICFR, Esteves AP, Ciricic A, Glamoclija J, Martins A, et al. Antimicrobial and demelanizing activity of *Ganoderma lucidum* extract, p-hydroxybenzoic and cinnamic acids and their synthetic acetylated glucuronide methyl esters. *Food and Chemical Toxicology* 2013; 58: 95-100.
79. Wicks SM, Tong R, Wang CZ, O'Connor M, Karrison T, Li S, et al. Safety and Tolerability of *Ganoderma lucidum* in Healthy Subjects: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *The American Journal of Chinese Medicine* 2007; 35 (3): 407-414.
80. Xu F, Li X, Xiao X, Liu L, Zhang L, Lin P, et al. Effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharides against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2017; 95: 504-512.
81. Mohammed A, Adelaiye AB, Abubakar MS, Abdurahman EM. Effects of aqueous extract of *Ganoderma lucidum* on blood glucose levels of normoglycemic and alloxan-induced diabetic wistar rats. *Journal of Medicinal Plants Research* 2007; 1 (2): 34-37.