UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
FACULDADE DE FARMÁCIA

FERNANDA FONTOURA PEREIRA FRANÇA

COGUMELOS MEDICINAIS COM AÇÃO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL:

UMA REVISÃO DA LITERATURA SOBRE AS PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

RIO DE JANEIRO
2019

FERNANDA FONTOURA PEREIRA FRANÇA

COGUMELOS MEDICINAIS COM AÇÃO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL:

UMA REVISÃO DA LITERATURA SOBRE AS PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Faculdade de farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia sob a orientação do Prof. Dr. Leopoldo C. Baratto.

RIO DE JANEIRO

2019

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ter permitido que mais uma etapa em minha vida fosse concluída.

Aos meus pais por terem influenciado minha vida, contribuindo em minha educação para me tornar o que sou hoje.

Ao meu esposo Eduardo, por todo seu amor e dedicação, por sempre acreditar em mim.

Agradeço ao meu orientador Leopoldo por dividir comigo seu conhecimento e experiência acadêmica, por toda sua paciência.

A minha avó Isaura por todo o apoio, por ter sido minha maior incentivadora.

“Nossa maior fraqueza está em desistir. O caminho mais certo de vencer é tentar mais uma vez.”

Thomas Edson

RESUMO

FRANÇA, Fernanda Fontoura Pereira. **Cogumelos Medicinais Com Ação No Sistema Nervoso Central:** Uma Revisão Da Literatura Sobre As Propriedades Farmacológicas. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

Este estudo objetivou realizar uma ampla revisão bibliográfica por meio de busca na literatura científica a respeito de evidências do potencial farmacológico sobre o Sistema Nervoso Central (SNC) e o perfil químico das seguintes espécies: *Armillaria mellea, Amanita caesarea, Ganoderma lucidum, Pleurotus eryngii, Hericium erinaceus, Griflola frondosa* e *Marasmius androsaceus.* Para tanto, foi utilizado como método para coleta de dados a pesquisa através de uma busca criteriosa nas seguintes bases de dados: PubMed, Scielo, Web of Science, Scopus e Sci finder utilizando as seguintes palavras-chaves em inglês: [Alzheimer, anxiety, depression e Parkinson associadas + *Hericium erinaceus, Pleurotus eryngii, Marasmius androsaceus, Grifola frondosa, Ganoderma lucidum, Armillaria mellea, Amanita caesarea.* Os artigos sobre as evidências em ensaios pré-clínicos e clínicos foram priorizados. A partir da análise de dados, foi possível identificar as evidências científicas das propriedades farmacológicas das espécies: *Armillaria mellea, Amanita caesarea, Ganoderma lucidum, Pleurotus eryngii, Hericium erinaceus, Griflola frondosa* e *Marasmius androsaceus* sobre o SNC para o tratamento de Alzheimer, Parkinson, depressão e ansiedade levantando indícios de potenciais candidatos à novos fármacos.

Palavras-Chaves: Alzheimer; Parkinson; depressão, ansiedade: cogumelos.

LISTA DE FIGURAS

.....

FIGURA 1 – ESTRUTURA DE UM COGUMELO 12

FIGURA 2 – FORMAÇÃO DA APOE 17

FIGURA 3 – FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER 18

FIGURA 4 – MECANISMO DA DOENÇA DE PARKINSON 19

FIGURA 5 – MECANISMO DE AÇÃO DA L-DOPA.....20

FIGURA 6 – BASES NEUROBIOLÓGICAS DA ANSIEDADE 21

FIGURA 7 – HIPÓTESE DA MONOAMINA NA DEPRESSÃO.....23

FIGURA 8 – MODELOS UTILIZADOS NA DOENÇA DE ALZHEIMER.....28

FIGURA 9 – MODELOS UTILIZADOS NA DOENÇA DE PARKINSON.....28

FIGURA 10 – MODELOS UTILIZADOS NA ANSIEDADE.....28

FIGURA 11 – MODELOS UTILIZADOS NA DEPRESSÃO.....28

FIGURA 12 – AMOSTRA ANALISADA.....28

FIGURA 13 – COGUMELOS.....29

FIGURA 14 – SINALIZAÇÃO APOPTÓTICA 52

.....

LISTA DE TABELAS

.....

TABELA 1 – COGUMELOS COM AÇÃO NO SNC 26

TABELA 2 – QUANTIDADE DE ARTIGOS POR BASE DE DADOS.....27

TABELA 3 – QUANTIDADE DE ARTIGOS LIDOS.....27

TABELA 4 – RESULTADOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER 28

TABELA 5 – RESULTADOS DE PARKINSON 38

TABELA 6 – RESULTADOS DE ANSIEDADE 40

TABELA 7 – RESULTADOS DE DEPRESSÃO..... 45

.....

.

.

LISTA DE SIGLAS

ACTH	Hormonio adrenocorticotrófico
ADT	Antidepressivos triciclicos
ALCL3	Cloreto de aluminio
AMPK	Monofosfato cíclico de adenosina
APOE	Apoliproteína E
COMT	Catecol-*O*- metiltransferase.
CRH	Hormonio liberador de corticotrofina
DATASUS	Departamento de informática do Sistema Único de Saúde.
EPM	Elevated plus maze.
EROS	Espécies reativas de oxigênio
HE-Et	Extrato etanólicode H. erinaceus
HE-My	Extrato do micélio de H. Erinaceus
HO-1	Heme oxigenase 1
IBA 1	Ionized calcium binding adaptor molecule 1
IL-1β	Interleucina 1 beta
LC3-I	Marcador molecular para autofagia 1
LC3-II	Marcador molecular para autofagia 2
L-GLU	Glutamina
LPS	Lipopolissacarídeo
LXA4	Lipoxina A4.
MAO	Monoamina oxidase.
MMP	Potencial da membrana mitocondrial.

MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6
mTOR	Mammalian target of rapamycin
NGF	fator de crescimento nervoso
NMDA	N-metil D-Aspartato
NO	Oxido nítrico
NRF2	Fator nuclear eritroide 2
Parkin	Pproteína ligase de ubiquitina E3
Pin 1	Peptidil-prolil cis-trans isomerase
PINK1	PTEN- induced kinase 1
PPA	Proteína precursora amiloide
SIM	Sistema de Informações sobre mortalidade
SNC	Sistema Nervoso Central
SOD	Superoxide dismutase
SOD1	Superoxide dismutase 1
TH	Tirosina hidroxilase
TNF-α:	Fator de necrose tumoral alfa
TST	Teste de suspensão de cauda
ULK	Quinase 1 unc-51-like

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO **12**

1.1 COGUMELOS **12**

1.2. ALZHEIMER 18

1.3. PARKINSON 18

1.4. ANSIEDADE 20

1.5. DEPRESSÃO 22

2.0. OBJETIVO **24**

3.0. METODOLOGIA **25**

4.0. RESULTADOS **26**

4.1. ALZHEIMER 28

4.1.1. *A. mellea* **32**

4.1.2. *A. caesarea* **32**

4.1.3. *G. lucidum* **34**

4.1.4. *P. eryngii* **34**

4.1.5. *H. erinaceus* **35**

4.2. PARKINSON 38

4.2.1. *G. lucidum* **38**

4.3. ANSIEDADE 40

4.3.1. *G. lucidum* **41**

4.3.2. *H. erinaceus* **41**

4.4. DEPRESSÃO 45

4.4.1. *G. lucidum* **47**

4.4.2. *H. erinaceus* **47**

4.4.3. *G. frondosa* **48**

4.4.4. *M. androsaceus* **48**

3.0. DISCUSSÃO 49

3.1. ALZHEIMER 49

4.0. CONCLUSÃO 56

5.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 57

1. INTRODUÇÃO

1.1 COGUMELOS

Acredita-se que o primeiro relato sobre fungos tenha surgido na era Paleozoica, entre 408 e 438 milhões de anos atrás (ALEXOPOULOS *et al*., 1996 apud MAIA; CARVALHO JUNIOR, 2010, p. 43). Os cogumelos pertencem ao Reino Fungi, Sub-reino Dykarya, Filo Basidiomycota e apresentam cerca de 30.000 espécies, sendo classificados como fungos saprófitas devido à sua alimentação através de matéria orgânica em decomposição (KIRK *et al*., 2008).

A estrutura reconhecida como cogumelo é classificada como o corpo de frutificação do fungo que é composto por píleo, estrutura formadora de esporos e estirpe). Sua parte vegetativa é chamada de micélio, que é o responsável pela produção da estrutura de frutificação, além de compreender um sistema de ramificação de fios que se fixam em troncos de madeira (CHANG; MILES, 2004; KALAČ, 2009) conforme figura 1.

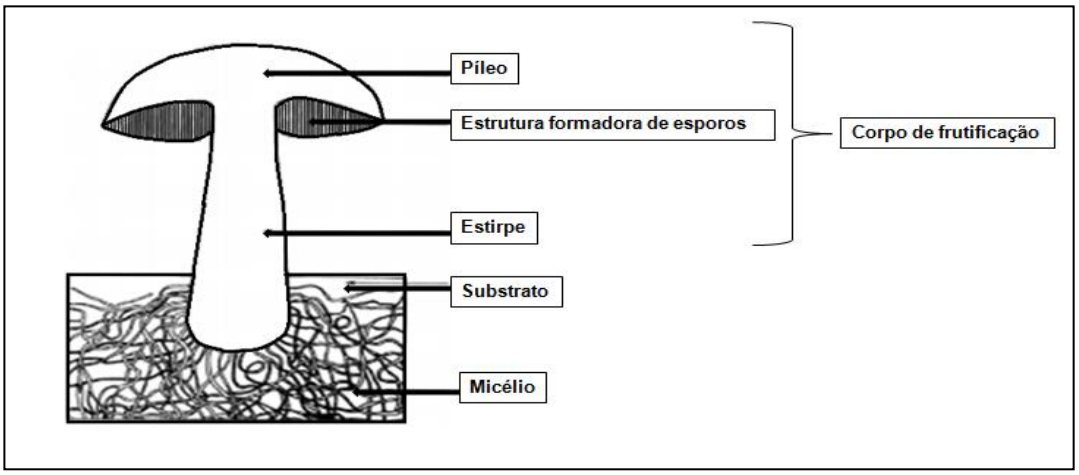

Figura 1. Estrutura de um cogumelo. (Fonte: KALAČ, 2009, p.10).

“As primeiras referências escritas sobre cogumelos estão em um epigrama de Eurípides, datado de 450 AC, no qual é relatada a morte de uma mãe e seus três filhos, envenenados por cogumelos”. (HERRERA, 2001, p.35). Dessa forma, os cogumelos foram associadas ao submundo devido suas propriedades alucinógenas, sendo utilizados no xamanismo para o desenvolvimento espiritual, cura e comunicação com entidades espirituais (MONTENEGRO, 2006) . Atualmente, muitos são utilizados em dietas pois apresentam alto teor de nutrientes, minerais, proteínas com baixo teor de sódio e gordura, contribuindo para uma alimentação balanceada (KIRBAĞ; AKYÜZ, 2010).

Os povos indígenas Yanomami, Tucano, Nambiquara, Caiabi, Txicão e Txucurramãe utilizam cerca de 34 espécies de cogumelos encontrados na Amazônia em rituais, cerimônias religiosas, caça e na alimentação onde é consumido fresco ou cozido (VARGAS-ISLA *et al*., 2007).

A espécie *Agaricus blazei*, mais conhecida como cogumelo do sol, é nativo do Brasil e consumido em todo o mundo devido à sua composição rica em proteínas, minerais e vitaminas (SILVA; JORGE, 2013). Apresenta propriedades de estímulo imunológico, induzindo resistência sem apresentar efeito colateral (SHIBATA; DEMIATE, 2013).

As propriedades medicinais de 700 espécies já foram descritas (CHANG; MILES, 2004), apresentando propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes (CHAO *et al.*, 2017), anti-tumorais (PALACIOS *et al*., 2011), alucinógenas (NAGY *et al*., 2016), antidepressivas (ROSEMAN *et al*., 2017) ansiolíticas, além de apresentar efeitos benéficos para a memória (HANKS; GONZALEZ-MAESO, 2012).

A espécie *Armillaria mellea* apresenta propriedades antimicrobianas (YAMAÇ; BILGILI, 2006), antioxidantes e antifúngicas (KOSTIĆ *et al*., 2017) e atividade hipourecêmica (YONG *et al*., 2018). Pertencente a família *Armillariaceae* (LARSSON, 2007), é amplamente distribuída na Ásia, com alto valor econômico na China (QIN *et al*., 2007) América do Norte (RIZZO *et al*., 2018) e na Europa (AGUÍN *et al*., 2015).

O gênero *Amanita* apresenta ampla distribuição geográfica em regiões tropicais e áreas temperadas (SANMEE, 2008). Com espécies tóxicas como *Amanita muscaria* (ROMANO *et al*., 2019) e espécies comestíveis como *Amanita caesarea* que apresenta propriedades antioxidantes (ZHU *et al*., 2016) e antimicrobiana (DOĞAN; AKBAŞ, 2013) e encontra-se distribuída na Europa (GARCIA *et al*., 2016). *A. caesarea* pertence a família *Amanitaceae* (SANMEE, 2008).

A espécie *Hericium erinaceus* pertencente a família *Hericiaceae* (KIRK *et al*., 2008), é utilizada na medicina tradicional chinesa devido suas propriedades hipoglicemiante, anticancerígena, antidepressivas e antioxidante (FRIEDMAN *et al*., 2015). Pertence a família *Hericiaceae* e tem origem na Ásia, sendo conhecido como o cogumelo Juba de leão, porém apresenta pequena distribuição na Europa e América do Norte (GUGLIELMO *et al*., 2007; BODDY *et al*., 2011).

O gênero *Marasmius* apresenta ampla distribuição pelo mundo (KIRK *et al*., 2008) e a espécie *Marasmius androsaceus,* pertence a família *Marasmiaceae* (DRECHSLER-SANTOS *et al*., 2007), sendo considerada medicinal no tratamento de enxaqueca (CHANG; LEE, 2004).

O cogumelo *Pleurotus eryngii* está distribuído em diversos países da Europa como França, Espanha, Itália, Eslovênia, Suíça e Romênia (CHINAN; VENTURELLA, 2013) apresentando propriedades anti-tumorais, antimicrobianas e antioxidantes (FERREIRA, 2013). A espécie pertence a família *Pleurotaceae* (THORN, *et al*., 2000), apresenta alto valor nutricional, sendo utilizado cozido ou fresco na alimentação (MANZI, 2004).

A espécie *Ganoderma lucidum* apresenta um alto nível de elementos minerais, com propriedades antialérgicas, anti-tumorais e antioxidante (WANI *et al*., 2010). O mesmo encontra-se distribuído na Ásia, Europa e América do Norte, pertencendo a família *Ganodermataceae* (ZHOU *et al*., 2015).

A espécie *Griflola frondosa* apresenta propriedades antioxidantes (YEH, 2011) e anti- tumorais (NAMBA, 1997). Pertencente a família A*phyllophoromycetideae,* apresenta-se distribuída na Ásia, América do Norte e Europa (CHEN *et al*., 2000).

1.2. ALZHEIMER

No período de 2000 a 2009 foi observado um aumento dos óbitos na população residente nas capitais brasileiras acima de 60 anos, chegando ao total de 1.505.326 óbitos registrados no Sistema de Informações sobre mortalidade (SIM) do Departamento de informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), dos quais 0,4% apresentou a doença de Alzheimer (TEIXEIRA *et al*., 2017).

Nos últimos anos houve um aumento de publicações literárias na China referente ao uso de cogumelos para o tratamento de doenças do Sistema Nervoso Central (SNC). Este fato se baseia no Sistema Nacional de Vigilância da Mortalidade (SMN) de 2009 a 2015, período em que houve aumento da mortalidade na China por doenças do SNC entre 2009 e 2015 e que a doença de Alzheimer constituiu 45.574 das mortes, sendo 20.204 casos masculinos e 25.370 casos femininos (BO *et al*., 2019),

Segundo JAGUST (2013), a doença compromete o sistema nervoso ocasionando a morte neural e dessa forma acomete o desempenho de funções cognitivas, levando a neurodegeneração. Uma das hipóteses sobre o início da doença consiste na perda do sistema colinérgico, pois a redução de colina acetil-transferase e degeneração dos neurônicos colinérgicos encontra-se presente em pacientes com Alzheimer (AULD *et al*., 2002). Para HARDY; SELKOE (2002), outro mecanismo que contribui para esclarecimento da patologia, é a hipótese da cascata amiloide onde o portador da doença apresenta alta produção e agregação de depósitos de placa β amiloide que ao acumular-se entre os neurônios, prejudica a atividade neural. Segundo FORLENZA (2005), a deposição de peptídeos β-amiloide inicia anos antes dos primeiros sinais da doença, assim como o seu acúmulo, levando a formação dos emaranhados neurofibrilares e respectivo comprometimento da transmissão colinérgica. De acordo com FRIEDMAN *et al.* (2004), uma mutação na apoliproteína E (APOE) está envolvida no processo de acúmulo de peptídeo β amiloide (PPA) e formação de placa β amiloide conforme esquema figura 2, onde VAN et al. (2015) apresenta a produção de ApoE por astrócitos e microglia sendo estimulada por agentes estressores (1), com o aumento de ApoE, ocorre a produção

de APP associado a formação de placa β amiloide (2), disfunção mitocondrial associada às perturbações do citoesqueleto e formação de fragmentos de ApoE (3), que foram formados através da clivagem proteolítica da ApoE, induzindo a interrupção da energia mitocondrial, vazamento lisossomal e apoptose (4). O mecanismo de apoptose, descrito na figura 3, pode ocorrer de forma intrínseca ou extrínseca, onde a via extrínseca é iniciada através de sinais externos à superfície da célula, como radicais livres que estimulam receptores da superfície ativando caspases iniciais que ativam caspase 3 que está envolvida no processo de apoptose. A via intrínseca, ocorre devido ao estresse celular que ativa a cascata apoptótica (COUTINHO, 2007).

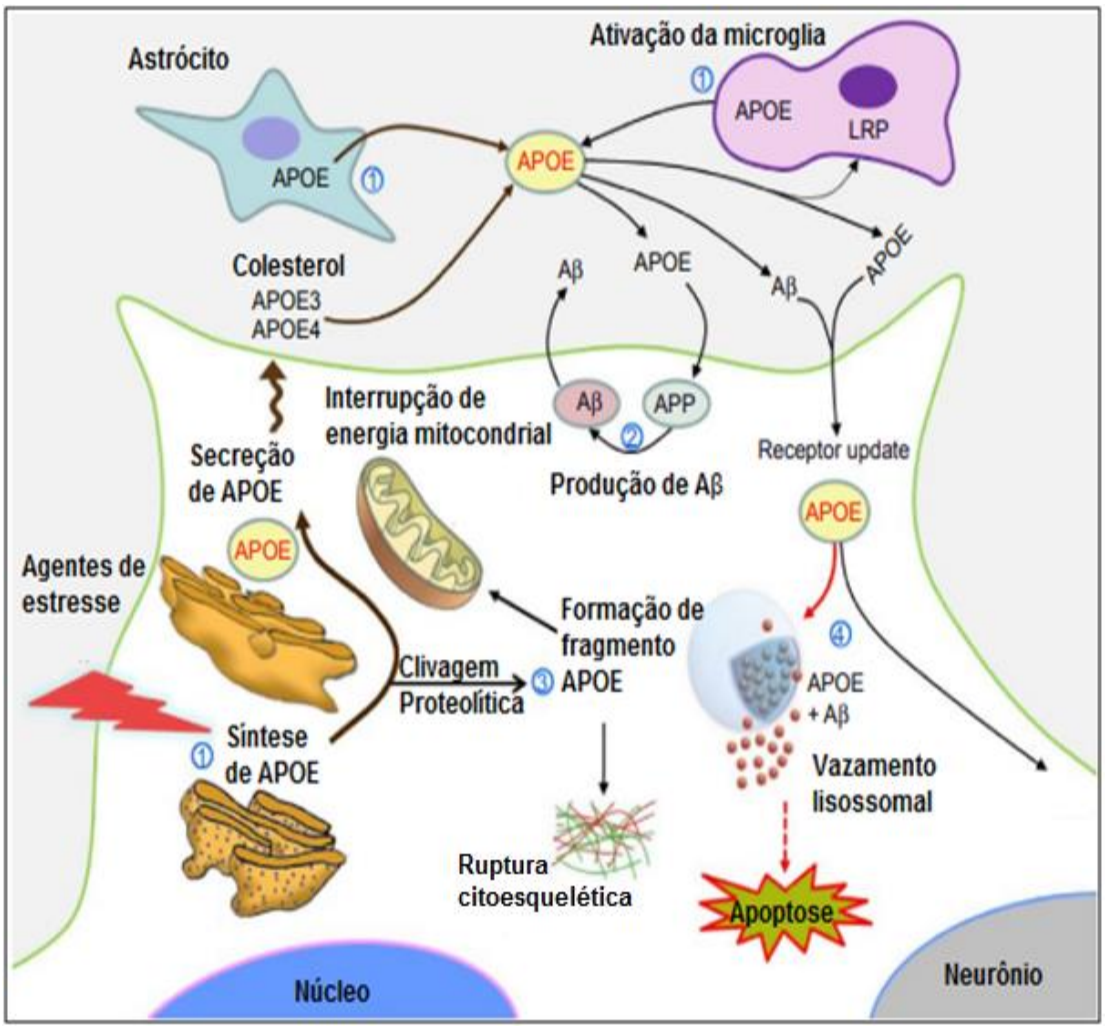

Figura 2: Formação da APOE e o seu papel na redistribuição de lipídeos para as células do SNC: os efeitos neuropatológicos dos fragmentos neurotóxicos. (Fonte: Adaptado de VAN *et al*., 2015).

Um esquema da sequência dos eventos que ocorrem na fisiopatologia da doença de Alzheimer é proposto na figura 3 por CAVALCANTI; ENGELHARD (2012), que correlacionam fatores genéticos e ambientais ao aumento de PPA (proteína precursora amiloide), proteína Tau, estresse oxidativo, inflamação, disfunção mitocondrial, distúrbios vasculares que desencadeariam aumento de placas neuríticas que contêm depósitos extracelulares de proteína β amiloide, além de aumentar a degeneração neurofibrilar levando ao comprometimento cognitivo e transtorno comportamental.

.

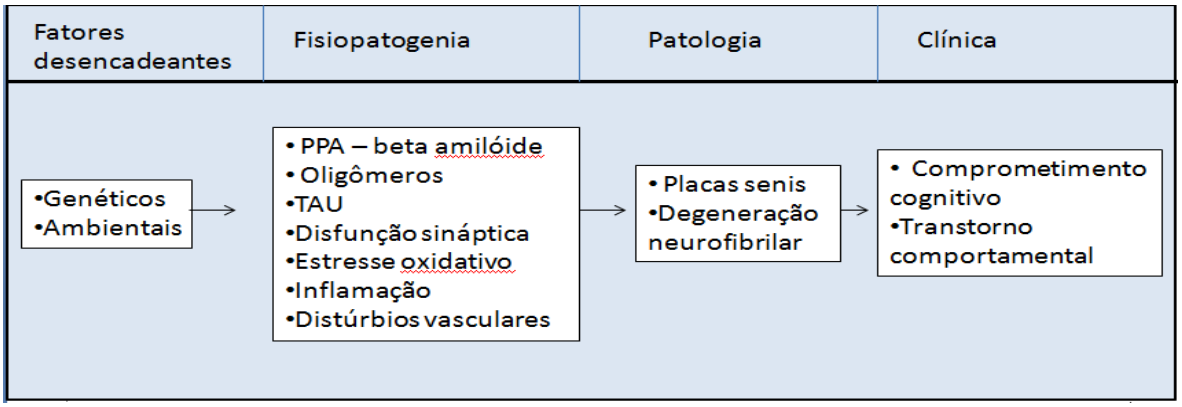

Figura 3. Esquema da sequência de eventos na fisiopatologia da doença de Alzheimer, dos fatores desencadeantes às manifestações clínicas. (Fonte: Adaptado de CAVALCANTI; ENGELHARD, 2012, p. 23).

O tratamento convencional atual consiste no uso dos inibidores de colinesterase rivastigmina, donezepila e galantamina, porém em casos mais graves um antagonista do receptor NMDA como o fármaco memantina é utilizado (CARVALHO *et al*., 2018). Os inibidores de acetilcolinesterase atuam promovendo o aumento da disponibilidade sináptica de acetilcolina (GOODMAN, 2012) enquanto os antagonistas do receptor NMDA estão envolvidos no processo de aprendizagem e memória (SPERANDEO, 2005). Os atuais medicamentos não são capazes de reverter os danos causados pela evolução da doença, pois os fármacos deveriam atuar em diferentes mecanismos (ROBERSON; MUCKE, 2006).

Os produtos naturais têm sido alvo para novas terapias no tratamento do Alzheimer, por fornecerem neuroproteção e benefícios para a memória. As plantas

Rauwolfia serpentina, Curcuma longa L e Physostigma venensosum apresentam propriedades relevantes para o tratamento da patologia, atuando como antioxidantes e na redução da deposição de placas β amiloides (BABITHA *et al*., 2014).

1.3. PARKINSON

Segundo o Ministério da Saúde (2014), no Brasil há prevalência de 100 a 200 casos de pessoas com a doença de Parkinson a cada 100.000 habitantes, que apresentam sintomas iniciais como lentidão anormal dos movimentos voluntários, tremor de repouso, rigidez ou instabilidade postural não causada por disfunção visual, vestibular, cerebelar ou da capacidade de localização espacial de um corpo (BARBOSA *et al*., 2006). Sua patologia envolve a combinação de fatores como a predisposição genética e fatores ambientais tóxicos que levam à disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, disfunção do sistema ubiquitina-proteossoma, resultando na morte de neurônios dopaminérgicos (TEIVE, 2005), conforme mecanismo na figura 4, os quais são responsáveis pela motivação e circuitos de recompensa (CHONG; HUSAIN, 2016).

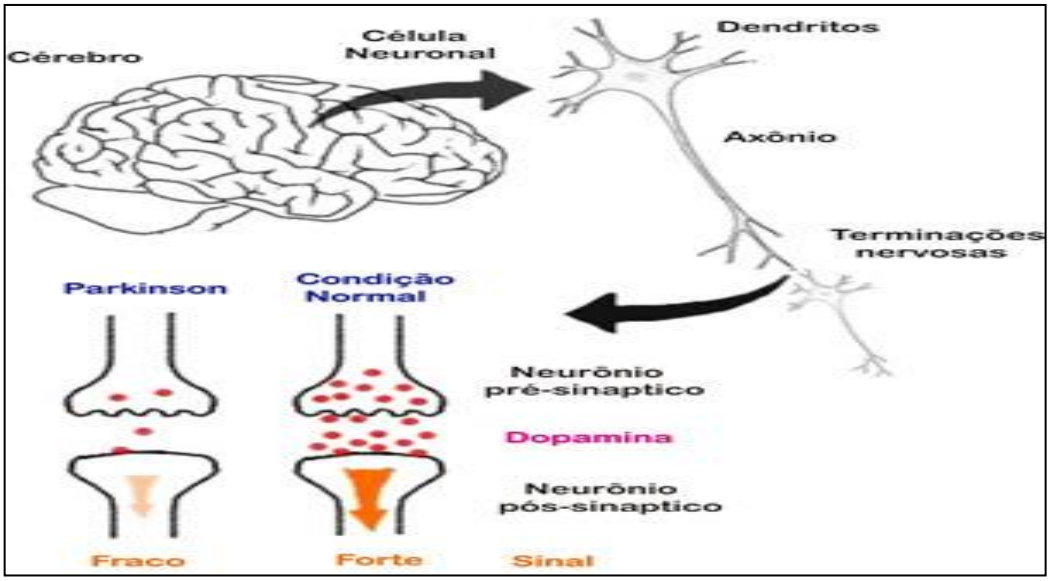

Figura 4. Mecanismo de ação da doença de Parkinson. (**Fonte:** Página Só Biologia) [1])

1 – Disponível em: < https://www.sobiologia.com.br/conteudos/FisiologiaAnimal/nervoso15.php> Acesso em 10 nov. 2019.

Dessa forma, GOODMAN (2012) afirma que o tratamento mais eficaz consiste na administração de levodopa, um precursor metabólico da dopamina, conforme figura 5. Entretanto, outras classes podem ser utilizadas como agonistas dos receptores de dopamina, inibidores da monoamina oxidase (MAO) e inibidores da catecol-*O*- metiltransferase (COMT).

O uso de produtos naturais em pesquisas para a busca de novas terapias no tratamento de Parkinson demonstrou efeito neuroprotetor da Própolis vermelha nos modelos experimentais de Parkinson (DOS SANTOS et al., 2018).

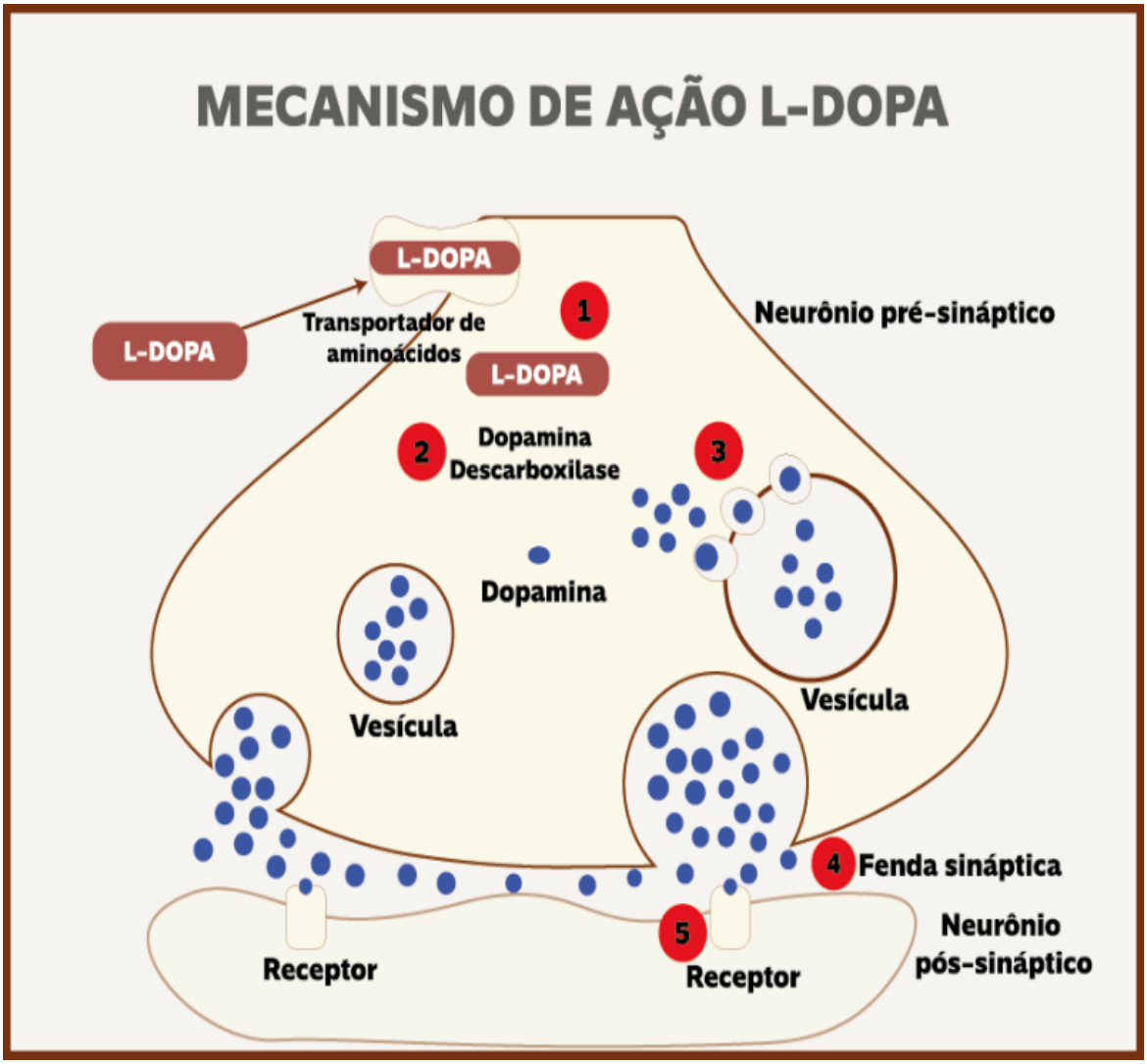

Figura 5. Mecanismo de ação da L-Dopa. (**Fonte:** Elaborado por Rayanne Poletti Guimarães)[2].

2 – Disponível em: <http://www.casadaciencia.com.br/como-funciona-o-tratamento-da-doenca-de-parkinson > Acesso em 10 nov. 2019.

1.4. ANSIEDADE

Ansiedade é caracterizada por um conjunto de sentimentos como medo, desesperança, baixa auto-estima que podem levar ao suicídio (CAVANAUGH *et al.*, 2001). O desenvolvimento do transtorno de ansiedade está relacionado à forma como o indivíduo reage em contato com situações que tragam estresse para si (MARGIS *et al.,* 2003). Tanto o estresse físico como o psicológico promovem o

aumento nos níveis de cortisol (Santos *et al*., 2006). No mecanismo de síntese do cortisol conforme figura 6, há um estímulo do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) que estimula a hipófise anterior. Dessa forma ocorre a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) que regula a secreção do cortisol (GUYTON; HALL, 2006).

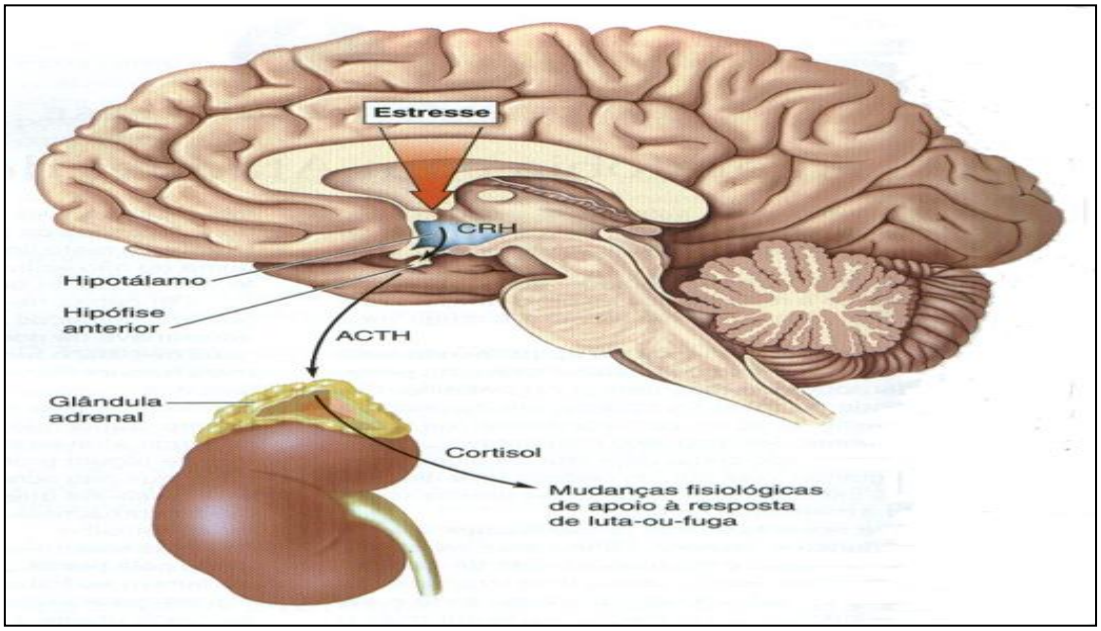

Figura 6: Bases neurobiológicas da ansiedade. (Fonte: Elaborado por Ariadne Belavenutti Magrinell)[3].

3 – Disponível em: < http://cienciasecognicao.org/neuroemdebate/?p=1942> acesso em 11 nov. 2019.

A abordagem psicoterápica pode ser feita com o uso de medicamentos da classe dos benzodiazepínicos, antidepressivos tricíclicos (ADT), inibidores da monoamina oxidase e anticonvulsivantes (MULLER *et al*., 2005). Outros mecanismos podem ser utilizados para êxito do tratamento como uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina, anti-histamínicos e antipsicóticos (ANDREATINI *et al*, 2001). O uso do óleo essencial de lavanda (*Lavandula angustifolia*) é utilizado na aromaterapia para o tratamento dos sintomas de ansiedade (ALVES, 2018).

1.5. DEPRESSÃO

A depressão é um transtorno do humor grave (BAHLS, 2002) que está associado ao ato de culpar-se de forma generalizada pelo fracasso, resultando em uma diminuição da auto-estima (ZAHN *et al*., 2009). Segundo TENG *et al*., 2005, é muito comum que o transtorno depressivo esteja associado à maioria das patologias clínicas crônicas como diabetes mellitus, distúrbios da tireoide, obesidade e doenças renais. Sendo capaz de afetar a função da mente, alterando a forma como um indivíduo vive a realidade e manifesta suas emoções (CAMON, 2001 apud COUTINHO *et al*., 2003, p. 183).

O diagnóstico ocorre através de um anamnese detalhada, além de exame psiquiátrico, clínico geral e avaliação neurológica para a correta intervenção psicofarmacológica (PEARSON; BROWN, 2000) que é feita através do uso de antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoaminoxidase e inibidores seletivos de recaptação de serotonina, sendo fundamental considerar as características da depressão e os efeitos colaterais para a escolha da melhor intervenção psicoterápica. (ANTIDEPRESSIVOS, 2012).

No cérebro normal, os neurotransmissores são liberados para os receptores no neurónio pós-sináptico (A), porém a concentração de monoaminas encontra-se reduzida durante a depressão (B) e ao bloquear os sítios de recaptação, há aumento da concentração de neurotransmissores monoamina (CASTREN, 2005) conforme figura 7.

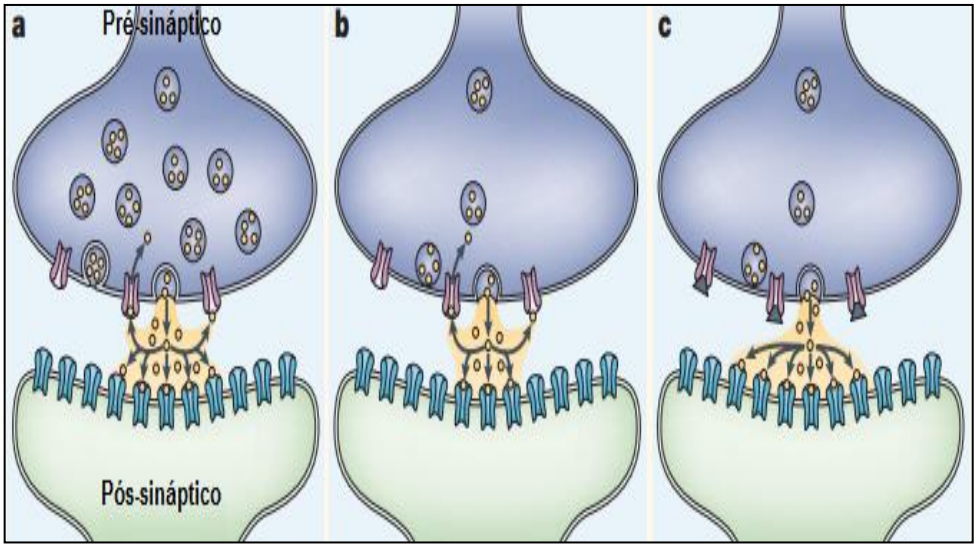

Figura 7: Hipótese da monoamina na depressão. (Fonte: CASTREN, 2005).

O presente estudo avalia o potencial terapêutico de 7 espécies de cogumelos: *Armillaria mellea, Amanita caesarea*, *Hericium erinaceus*, *Marasmius androsaceus, Pleurotus eryngii, Hericium erinaceus, Ganoderma lucidum*, *Griflola frondosa* no tratamento do Alzheimer, Parkinson, ansiedade e depressão.

2.0. OBJETIVO

Realizar uma ampla revisão sistemática bibliográfica por meio de busca na literatura científica a respeito de evidências do potencial farmacológico de cogumelos sobre o Sistema Nervoso Central (SNC).

3.0. METODOLOGIA

O levantamento bibliográfico utilizado nos resultados, foi realizado através de uma busca criteriosa nas seguintes bases de dados: PubMed, Scielo, Web of Science, Scopus e Sci finder.

Após uma pesquisa prévia utilizando a palavra mushroom associada ao Sistema Nervoso Central, na base de dados PubMed, foi verificado a ação de oito cogumelos com atuação no SNC conforme tabela 1.

Foram priorizados artigos de pesquisa sobre as evidências científicas em ensaios pré-clínicos e clínicos publicados nos últimos 30 anos, sobre os cogumelos com atuação no SNC e excluídos artigos de revisão bibliográfica. Artigos sobre os cogumelos do gênero *Psylocybe* foram excluídos da pesquisa para focar em espécies menos estudadas. Ao total foram encontrados 1422 artigos do sobre o gênero *Psylocybe* e 573 artigos do gênero associado ao tratamento de doenças do SNC.

Para a busca na literatura foram utilizadas as seguintes palavras-chaves em inglês: Alzheimer OU anxiety OU depression OU Parkinson + *Hericium erinaceus* OU *Pleurotus eryngii* OU *Marasmius androsaceus* OU *Grifola frondosa* OU *Ganoderma lucidum* OU *Armillaria mellea* OU *Amanita caesarea.*

4.0. RESULTADOS

Foram encontrados 587 artigos, baixados 60 artigos e lidos 23 artigos segundo os termos estabelecidos para a pesquisa, onde foram excluídos artigos de revisão bibliográfica.

Tabela 1. Cogumelos com ação no SNC.

Cogumelos	Ação	Referências
Hericium erinaceus	Tratamento da depressão, ansiedade e melhora da memória	(RYU *et al*., 2018; LI et al., 2018)
Pleurotus eryngii	Melhora da memória	(JEONG *et al*., 2017)
Marasmius androsaceus	Regula o sistema dopaminérgico com efeito antidepressivo	(SONG *et al*., 2015)
Grifola frondosa	Efeito antidepressivo envolvendo receptor AMPA	(BAO *et al*., 2016)
Psilocybin sp	Tratamento da depressão	(JEFSEN *et al*., 2019)
Ganoderma lucidum	Efeito antidepressivo, ansiolítico, anticonvulsivante	(SOCALA *et al*., 2016) (SINGH *et al*., 2016)
Armillaria mellea	Tratamento da doença de Alzheimer	(AN *et al*., 2017)
Amanita caesarea	Neuroproteção em doença de Alzheimer	(LI *et al*., 2017)

Tabela 2. Quantidade de artigos encontrados, baixados e lidos por base de dados

Bases	Encontrados	Baixados	Lidos
PubMed	194	20	13
Scielo	-	-	-
Web of Science	88	12	4
Scopus	144	19	3
Sci finder	161	9	3
Total	587	60	**23**

Tabela 3. Quantidade de artigos lidos por cogumelo/ doença

Cogumelos	Alzheimer	Parkinson	Ansiedade	Depressão	Total
A. mellea	1	-	-	-	1
A. caesarea	2	-	-	-	2
G. lucidum	2	2	1	2	7
P. eryngii	1	-	-		1
H. erinaceus	1	-	2	1	10
G. frondosa	-	-	-	1	1
M. androsaceus	-	-	-	1	1
Total	13	2	3	5	23

Dos 23 artigos selecionados para os resultados, 17 pesquisadores utilizaram camundongos nos experimentos, 4 utilizaram células e 2 experimentos foram feitos em humanos conforme figuras 8, 9,10 e 11. Nas amostras testadas nos modelos estudados, 7 foram obtidas através de extração aquosa, em 6 experimentos foram utilizados o pó do cogumelo, 3 o extrato alcoólico, 1 o cogumelo fermentado, 1 extrato etanólico e em 1 experimento não houve distinção do extrato aplicado conforme figura 12.

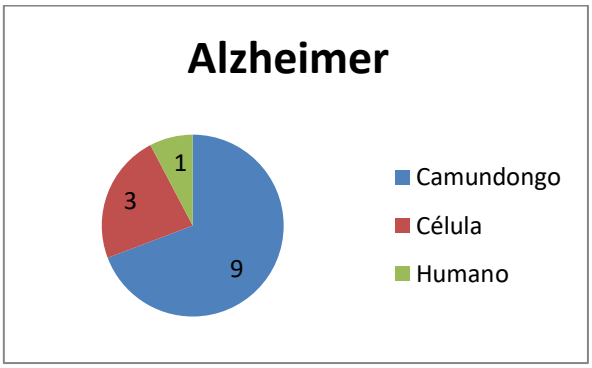

Figura 8. Modelos utilizados no Alzheimer

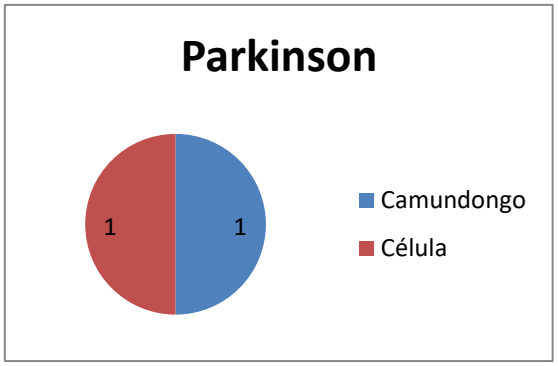

Figura 9. Modelos utilizados no Parkinson

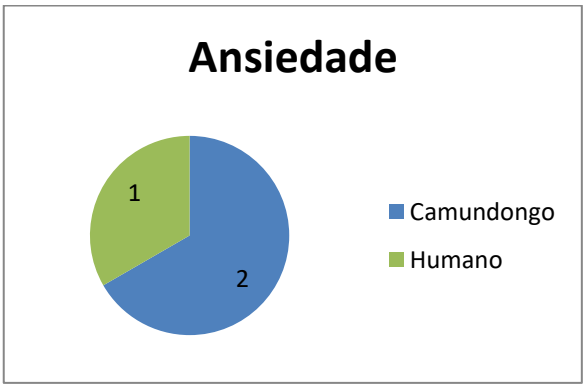

Figura 10. Modelos utilizados na Ansiedade

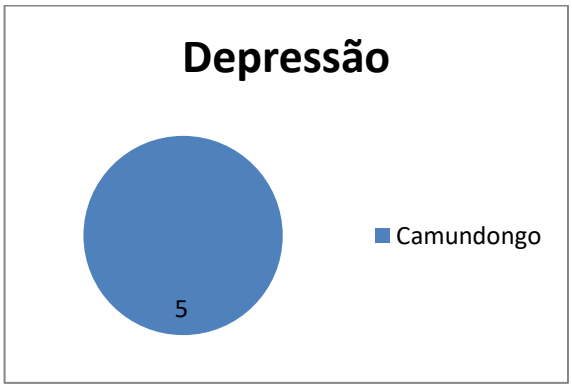

Figura 11. Modelos utilizados na Depressão

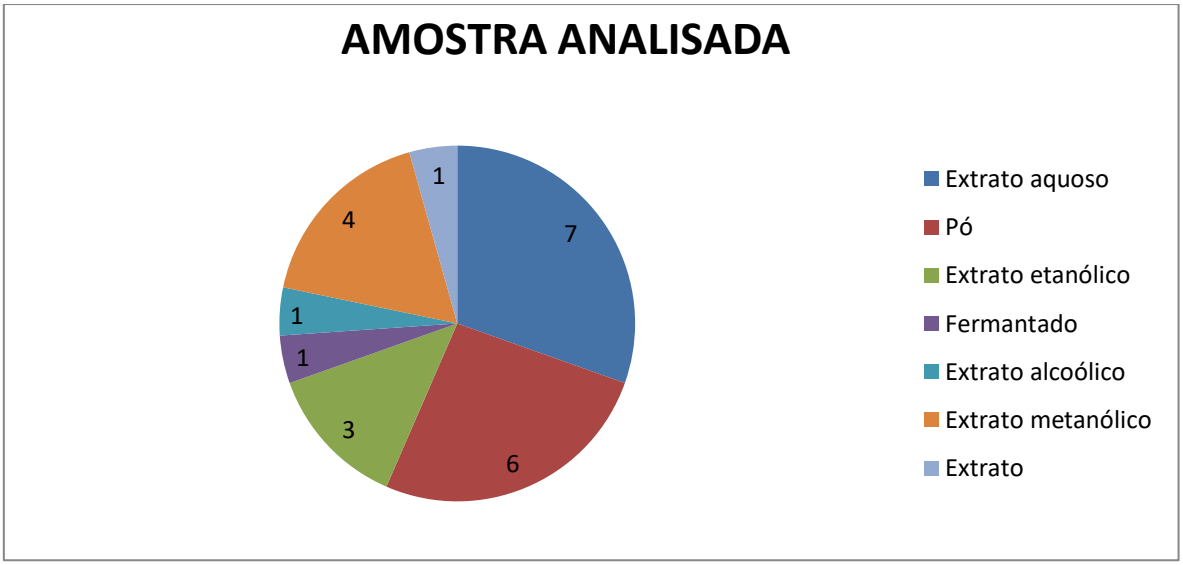

Figura 12. Amostra analisada nos experimentos

Os seguintes cogumelos foram selecionados para a pesquisa: *A. caesarea* (A), *A. mellea (B)*, *H. erinaceus* (C), *M. androsaceus* (D), *P. eryngii* (E), *G. lucidum* (F), *G. frondosa* (G) conforme figura 8.

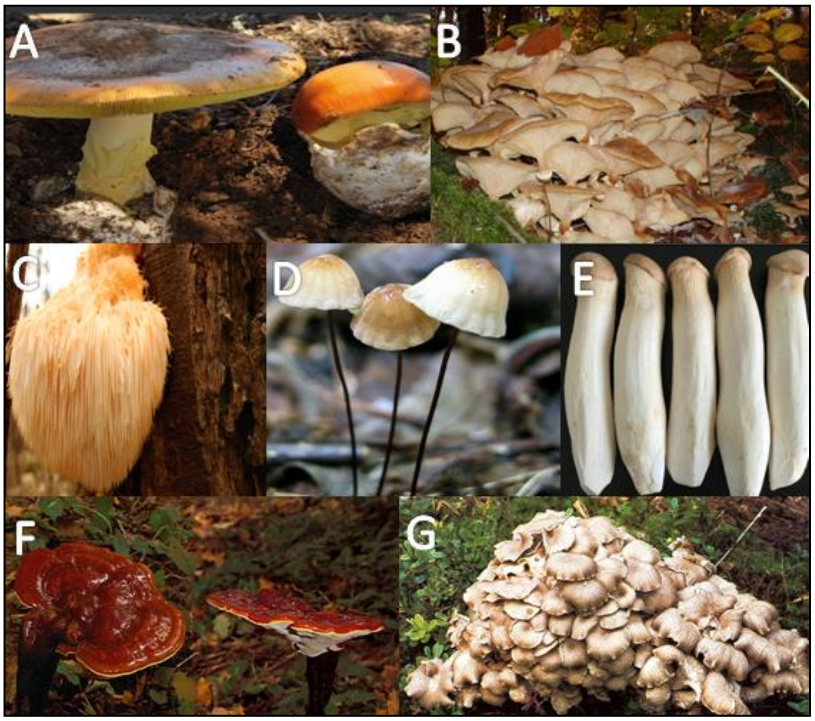

Figura 13. Cogumelos. **(**Fonte: A - Guia do coletor de cogumelos [1], B - Página da Associação Micológica Fungipidea[2], C – FRIEDMAN, 2015, D - Fotografia de Dianna Smith[3], E - ZERVAKIS et al., 2001, F - Página do Mycobank[4], G - Página do Mycobank)[4].

[1] Disponível em: < http://www2.icnf.pt/portal/agir/boapratic/resourc e/doc/guia-colet-cog> Acesso em 22 out. 2019.

[2] Disponível em: < http://pt.fungipedia.org/> Acesso em 29 out. 2019.

[3] Disponível em: < http://fungikingdom.net/> Acesso em 29 out. 2019.

[4] Disponivel em: <WWW.MYCOBANK.ORG> Acesso em 29 out. 2019.

4.1. ALZHEIMER

Um resumo dos resultados sobre a doença de Alzheimer pode ser verificado na tabela 4.

Tabela 4. Resultados obtidos após experimentos na doença de Alzheimer.

Resultado	Cogumelos	Amostra	Dose	Modelo	Referências
Aumento da Acetilcolina	*A. mellea*	Extrato alcoólico	40 µg/ml	camundongo	(AN *et al*., 2017)
	A. caesarea	Extrato aquoso	100 µg/ml	camundongo	(LI *et al*., 2017)
	H. erinaceus	Fermentado	100 µg/ml	célula	(ZHANG *et al*., 2016)
Redução de Acetilcolina esterase	*A. mellea*	Extrato alcoólico	40 µg/ml	camundongo	(AN *et al*., 2017)
	A. caesarea	Extrato aquoso	100 µg/ml	camundongo	(LI *et al*., 2017)
Aumento de Colina acetiltransferase	*A. mellea*	Extrato alcoólico	40 µg/ml	camundongo	(AN *et al*., 2017)
	A. caesarea	Extrato aquoso	100 µg/ml	camundongo	(LI *et al*., 2017)
	H. erinaceus	Fermentado	100 µg/ml	Célula	(ZHANG *et al*., 2016)
Restauração do Potencial da Membrana Mitocondrial	*A. mellea*	Extrato alcoólico	40 µg/ml	camundongo	(AN *et al*., 2017)
	A. caesarea	Extrato aquoso	100 µg/ml	camundongo	(LI *et al*., 2017)

[5]

[5] Continua

Resultado	Cogumelos	Amostra	Dose	Modelo	Referências
Redução da Atividade caspase-3	*A. mellea*	Extrato alcoólico	40 µg/ml	camundongo	(AN *et al*., 2017)
	A. caesarea	Extrato aquoso	100 µg/ml	camundongo	(LI *et al*., 2017)
	G. lucidum	Extrato aquoso	100 µg/ml	Célula	(LAI *et al*., 2007)
Aumento da placa β amiloide no soro	*A. caesarea*	Extrato aquoso	100 µg/ml	camundongo	(LI *et al*., 2017)
Redução da Apoptose celular	*A. mellea*	Extrato alcoólico	40 µg/ml	camundongo	(AN *et al*., 2017)
	A. caesarea	Extrato etanólico	5 mg/Kg	célula	(LI *et al*., 2018)
	H. erinaceus	Fermentado	100 µg/ml	célula	ZHANG *et al*., 2016)
Redução do acúmulo de Radicais livres	*A. mellea*	Extrato alcoólico	40 µg/ml	camundongo	(AN *et al*., 2017)
	A. caesarea	Extrato aquoso	100 µg/ml	camundongo	(LI *et al*., 2017)
	A. caesarea	Extrato etanólico	5 mg/Kg	célula	(LI *et al*., 2018)
	H. erinaceus	Fermentado	100 µg/ml	célula	(LAI *et al*., 2007)
Aumento da Lipoxina A4	*H. erinaceus*	Pó	200mg/ml	Célula	(TROVATO *et al*., 2017)
Preservação da Rede de neurite	*H. erinaceus*	Fermentado	100 µg/ml	Célula	(LAI *et al*., 2007)
Redução da Placa β amiloide solúvel	*H. erinaceus*	Extrato etanólico	50 mg/Kg	célula	(TENG *et al*., 2016)
Aumento da enzima degradadora de insulina [6]	*H. erinaceus*	Extrato etanólico	50 mg/Kg	célula	(TENG *et al*., 2016)

[6] continua

Resultado	Cogumelos	Amostra	Dose	Modelo	Referências
Aglomerados da placa de micróglia [7]	*H. erinaceus*	Extrato etanólico	50 mg/Kg	célula	(TENG *et al*., 2016)
Proteína Hsp70	*H. erinaceus*	Pó	200 mg/ml	camundongo	(TROVATO *et al*., 2017)
Fator de crescimento nervoso	*H. erinaceus*	Extrato aquoso	100mg/ml	Célula	(MORI *et al*., 2018)
Aumento de Pin 1	*P. eryngii*	Extrato aquoso	1 µg/ml	célula	(JEONG *et al*., 2017)
Redução da placa β amiloide no cérebro	*A. caesarea*	Extrato aquoso	100 µg/ml	camundongo	(LI *et al*., 2017)
	H. erinaceus	Extrato etanólico	50mg/Kg	Célula	(TENG *et al*., 2016)

4.1.1. *Armillaria mellea*

Após a análise dos experimentos de AN *et al*. (2017) com o uso de um extrato alcoólico obtido do micélio do cogumelo *A. mellea* para o tratamento da doença de Alzheimer modelada em camundongos, foi verificado que o polissacarídeo reduziu significativamente a concentração de acetilcolina esterase e aumentou as concentrações de acetilcolina e colina acetiltransferase. O polissacarídeo mostrou-se eficiente em regular o estresse oxidativo no soro e hipotálamo. As células HT22, da linha celular neuronal do hipocampo dos ratos foram pré-tratadas com o extrato nas concentrações de 50%, 60% de etanol na dose de 40 µg/ml e 70% de etanol nas doses de 10, 20, 40 e 80 µg/ml por 3 h, incubadas com 25 mM de L-Glu. Estas células foram utilizadas durante o experimento em que 50 camundongos BALB machos utilizados foram divididos em 5 grupos com 10 animais em cada e 30 ratos foram injetados subcutaneamente com 120 mg/kg de D-Gal e tratados por via oral com 20 mg/kg de $AlCl_3$ uma vez por dia durante 8 semanas para modelar a doença. Começando da quinta semana, os ratos foram tratados intragastricamente com solução salina e no grupo controle foram administrados doses de 25 e 100 mg/kg/dia por 4 semanas. A pré-incubação das células no período de 3 h com o extrato a 70% levou a uma redução na apoptose de > 14% , reduziu a atividade da caspase-3 por > 24% durante uma incubação de 24 h, assim como restaurou o potencial da membrana mitocondrial (MMP), pois a ruptura do mesmo é característico de apoptose celular, e reduziu acúmulo de EROS. Além disso, o pré-tratamento por 3 h suprimiu fortemente a indução da modelo de Alzheimer por L-Glu.

4.1.2. *Amanita caesarea*

Segundo os estudos de LI *et al*. (2017), a espécie *A. caesarea* apresenta resultados semelhantes aos estudos de AN *et al*. (2017), na regulação das

concentrações de neurotransmissores envolvidos na doença de Alzheimer. O uso do extrato aquoso do cogumelo em um pré-tratamento de 3 h nas doses de 25, 50 e 100 µg/ml em 6 grupos com 20 camundongos BALB em cada em que foram moledalos para o Alzheimer, mostraram uma redução nos níveis de acetilcolina esterase e um aumento significativo nos níveis de acetilcolina e colina acetiltransferase. Houve também redução de 24,6% da superóxido dismutase (SOD) e de 44,7% de EROS. Porém, após a administração do extrato por 28 dias, verificou-se o aumento dos níveis de superóxido dismutase 1 (SOD 1) e redução dos níveis de EROS, assim como aumento de 15% nos níveis de placa β amiloide no soro foi proporcional a redução de 14,3% dos níveis de placa β amiloide no cérebro. Os resultados mostraram potencial anti-Alzheimer.

Em outro estudo, LI et al. (2018) apontam que o extrato etanólico obtido de *A. caesarea* melhoraram a apoptose celular induzida por L-Glu e a disfunção da modulação da via Nrf2/HO-1 em 72 camundongos BALB com 8 semanas de idade. Nrf2 é um fator de transcrição que atua no sistema de defesa antioxidante em resposta ao acúmulo de EROS ativando HO-1 e SOD1 que degradam EROS acumulados (FUJITA *et al*., 2012). Com o uso do extrato, LI *et al*. (2018) conseguiram reduzir a taxa de apoptose de células HT-22 expostas a L-Glu em 13,4%, assim como suprimir a superacumulação de níveis intracelulares de EROS. A restauração de MMP foi verificada após a incubação de 5 µg/ml. Após a exposição de 12 h a L-Glu houve influxo excessivo de Ca^{2+} intracelular, que foi restaurado após o tratamento. Nas células HT-22 expostas a L-Glu, os níveis de Nrf2 no citoplasma foram reduzidos; em contraste, seus níveis no núcleo aumentaram após incubação com o extrato, que reduziu a expressão do citocromo C no citoplasma destas células. A administração do extrato durante 42 dias resultou em um aumento de 8,6% nos níveis séricos de placa β amiloide no soro e uma redução de 26,2% nos níveis de placa β amiloide nos tecidos cerebrais. Os níveis de acetilcolina esterase foram reduzidos enquanto acetilcolina e colina acetiltransferase apresentaram aumento significativo.

4.1.3. *Ganoderma lucidum*

Os efeitos do extrato aquoso de *G. lucidum* foram estudados contra o dano da neurite causado pelo peptídeo β amiloide; a neurotoxicidade do peptídeo e o efeito no número de corpos apoptóticos em neurônios por LAI *et al*. (2007), que demonstrou a preservação da rede de neurites após pré-tratamento de alta dose (100 µg/ml) do extrato em ratos embrionários. O mesmo foi eficaz em preservar a proteína sinaptofisina, um marcador sináptico que foi utilizado para avaliar a sinaptotoxicidade das placas β amiloides. O extrato atenuou a atividade de caspase-3, que de acordo com Zimmermann; Green (2001), atua sendo a principal responsável pela maioria dos efeitos apoptóticos. Dessa forma, apresentou efeito neuroprotetor em doses altas como 500 µg/ml.

Ao estudar o uso de 3g por dia do pó de conídio de *G. lucidum* para tratamento de 21 pacientes com doença de Alzheimer, WANG *et al.* (2018) observaram que os pacientes do grupo de intervenção não alcançaram melhorias nos sintomas. Portanto, concluiu-se que os pacientes tratados não apresentaram aumento da qualidade de vida.

4.1.4. *Pleurotus eryngii*

Ao utilizar os mutantes NQ2A-11 e NQ2A-12 de *P. eryngii* em seu estudo, JEONG *et al*. (2017) verificaram que o extrato NQ2A-12 regulou positivamente o Pin1, um marcador positivo para a doença de Alzheimer. O extrato feito à partir de protoplastos do cogumelo P. eryngii foram alvo de células mutagênicas que se que apresentam função de prorcionar o aumento da concentração dos componentes ativos presentes e dessa forma o extrato mutado foi foi injetado bilateralmente no hipocampo de 10 camundongos Sprague-Dawle modelados para o Alzheimer. Após 2 horas, os cérebros foram retirados e as proteínas foram extraídas para análise. A medição densitométrica indicou que o tratamento NQ2A-12 aumentou o nível de Pin1 11 vezes quando comparado ao extrato de cogumelo P. eryngii sem a mutação.

4.1.5. *Hericium erinaceus*

Ao realizar a analise do córtex cerebral e hipocampo de camundongos com a doença de Alzheimer após tratamento com 300 mg/kg por dia de pó moído do micélio (HE-My) ou extrato etanólico 90% (HE-Et) de *H. erinaceus,* TENG *et al*., (2005) verificaram a redução do número de placas β amiloides. O tratamento não alterou significativamente o peso corporal, porém o número e a carga da placa inteira foram significativamente reduzidos quando comparados com camundongos tratados com veículo. O tratamento com HE-My diminuiu a carga em 9,3% e o número de toda a placa em 13,4%, enquanto o tratamento com HE-Et diminuiu a carga em 15,2% e número de placa inteira em 15,6%. Os resultados mostraram que a administração de HE-My reduziu significativamente o nível de placa β amiloide solúvel, mas não o insolúvel. O tratamento com HE-Et diminuiu o número de aglomerados de microglia Iba-1 positivos em 9,4% e de astrócitos em 9,0%. O tratamento com HE-Et e HE-My aumentou o nível de IDE (enzima degradadora de insulina) no córtex em 127,7 e 103,9%, respectivamente.

Segundo o estudo ROSSSI *et al*. (2018), os 19 camundongos alimentados com uma cápsula contendo 400 mg de micélio e 100 mg do extrato do corpo de frutificação do cogumelo *H. Erinaceus,* não diferem do grupo controle quanto a exploração de um objeto familiar quando o mesmo é reposicionado indicando que a suplementação de *H. erinaceus* não tem efeito nas tarefas de memória espacial.

MORI *et al*. (2008) avaliaram a atividade indutora do fator de crescimento de nervos em células de astrocitoma humano (1321N1) após o uso de um extrato contendo 5% de pó liofilizado de *H. erinaceus*. O nível de mRNA nas células 1321N1 foi significativamente aumentado com a quantidade de cálcio a uma concentração de 1 mM (controle positivo) e pelo extrato etanólico de *H. erinaceus* a uma concentração de 100 mg/ml. O nível de proteína no meio de cultura (NGF) foi aumentado pelo extrato etanólico de *H. erinaceus*, enquanto outros extratos etanólicos dos cogumelos *P. eryngii*, *G. frondosa* e *Agaricus blazei*, também analisados não induziram aumento significativo. Dessa forma foi verificado que os extratos etanólico e de acetato de etila do cogumelo promoveram a expressão do mRNA do NGF, pois ao serem comparados ao extrato aquoso não houve

alteração na expressão de mRNA de NGF. O NGF promoveu significativamente o crescimento de neuritos em células PC-12 nas concentrações de 10 e 100 ng/ml, porém o crescimento de neurite foi significativamente promovido pelo condicionamento do meio de células 1321N1 incubadas com extrato etanólico em concentrações de 125 e 250 mg/ml por 24 h. O nível de mRNA de NGF no hipocampo de camundongos no grupo *H. erinaceus* foi significativamente aumentado comparado com camundongos do grupo controle, porém a expressão de mRNA de NGF no córtex não foi aumentada durante o período de teste.

Segundo BRANDALISE *et al*. (2017), a suplementação dietética utilizando o cogumelo *H. erinaceus* a 5% aumenta a exploração de novidade em um novo ambiente após 2 meses de suplementação (0,025 g/g de peso corporal) quando comparados ao grupo controle. Também houve aumento da memória de reconhecimento de camundongos com déficit de memória, pois os camundongos que receberam a suplementação exibiram comportamento muito diferente ao explorar objetos familiares e desconhecidos, indicando maior desempenho de memória de reconhecimento.

De acordo com os estudos de TROVATO *et al*. (2016), a administração de *H. erinaceus* em 10 camundongos durante 3 meses na dose diária oral de 200 mg/kg induziu um aumento no nível proteico de LXA4 em todas as regiões do cérebro examinadas. Níveis mais altos da expressão da proteína LXA4 foram observados no córtex, hipocampo e cérebro total, com uma diferença estatisticamente significativa na substância nigra, corpo estriado e cerebelo. A suplementação resultou na regulação positiva das proteínas de resposta ao estresse celular do cérebro. As isoformas Hsp70 e Hsp72, apresentaram um aumento significativo no cérebro de animais que receberam *H. erinaceus* em comparação aos 10 camundongos do grupo controle, pois houve aumento nos níveis da proteína HO-1 induzidos pelo cogumelo no córtex, hipocampo, assim como o aumento da expressão da proteína Hsp70 no córtex, hipocampo e cerebelo. Ambos apresentaram aumento paralelo no plasma, linfócitos, fígado e rim.

H. erinaceus foi utilizado nos experimentos de ZHANG *et al*. (2016) que observaram o efeito da exposição a 25 mM de L-Glu em células, que apresentaram redução de 46,4% na viabilidade celular após 24 h. Porém as células

que passaram por 3 h de pré-incubação com o cogumelo, apresentaram melhora da vitalidade celular em 30%. As células dos 40 camundongos que foram significativamente prevenidas pelo pré-tratamento em doses de 50 e 100 µg/ml tiveram capacidade de inibir com sucesso a apoptose, sugerindo atividade benéfica nas mitocôndrias e inibição do acúmulo de EROS, que também foi confirmada pela citometria de fluxo. A aplicação de 25 mM de L-Glu resultou em sobrecarga de cálcio nas células PC12 após 12 h de exposição e o tratamento com 50 e 100 µg/ml foi capaz de revelar efeito supressor na sobrecarga de cálcio. Essas células, quando expostas a um fator de crescimento neuronal (NGF), se diferenciam em fenótipos semelhantes a neurônios ganglionares simpáticos (TISCHLER *et al*., 1983). A aplicação de 0,3-1,0 g/kg de *H. erinaceus* não apresentou efeito significativo no peso corporal, porém, comparado aos 10 camundongos não tratados, *H. erinaceus* melhorou as habilidades cognitivas ao diminuir o tempo de latência de escape durante os testes. No sistema colinérgico central também apresentou alteração significativa ao regular as concentrações de acetilcolina e colina acetiltransferase no soro e no hipotálamo.

O ritmo comportamental de camundongos foi observado por FURUTA *et al*. (2016) que analisaram o efeito do consumo do extrato de *H. erinaceus* 2%. Os camundongos foram mantidos em um ciclo claro-escuro onde os camundongos ficaram 12 horas no claro e 12 horas no escuro. A atividade do grupo controle 2 h antes do início da fase escura aumentou, seguida de diminuição cerca de 4 h após o início da fase escura, enquanto as atividades de corrida dos grupos que utilizaram extrato etanólico e extrato aquoso de *H. erinaceus* começaram a aumentar aproximadamente 3 h antes do início da fase escura, apresentando redução 2 h após o início da fase escura. A fotossensibilidade também foi observada, não demonstrando diferença entre os grupos analisados.

4.2. PARKINSON

Um resumo dos resultados sobre a doença de Parkinson pode ser verificado na tabela 5.

Tabela 2. Resultados obtidos após o tratamento com *G. lucidum*

Resultado	*Amostra*	*Dose*	*Modelo*	*Referência*
Redução de óxido nítrico **Redução de Fatores pró-inflamatórios** **Superóxido dismutase** **Aumento da captação de dopamina**	Extrato metanólico	400 µg/ml	célula	(ZHANG *et al*., 2009)
Redução de Caspase-3 **Caspase -9 ativada** **Pro caspase-9** **Regulação de proteínas autofágicas**	Extrato metanólico	800 µg/ml	camundongo	REN et. al., 2018)

4.2.1. *Ganoderma lucidum*

Segundo ZHANG *et al*. (2009) a ativação microglial de membranas celulares dopaminérgicas medindo os níveis de TNF-α, IL-1β, níveis de EROS e superóxido foi analisada, constatando que após a exposição a 0,25 µg/ml de LPS (indutor de ativação microglial), os níveis de TNF-α e IL-1β foram aumentados em 6–11 vezes, e os níveis de NO e SOD foram elevados até 5-11 vezes nos meios de cultura da microglia. No entanto, a cultura tratada com extrato de *G. lucidum* apresentou ativação mínima dos efeitos ao ser exposta ao indutor de ativação migroglial, assim

como foi eficaz na prevenção da produção de fatores pró-inflamatórios e na inibição de mRNA. Culturas de células microgliais pré-tratadas com diferentes dosagens (50-400 µg/ml) de *G. lucidum* por 30 min apresentaram redução de NO e SOD causado por LPS. O extrato também demonstrou proteção contra a degeneração dopaminérgica induzida por LPS na presença de microglia, pois o pré-tratamento de co-culturas atenuou a redução induzida por LPS na captação de dopamina (22% de perda com *G. lucidum* *versus* 50% de perda sem *G. lucidum*).

O desempenho comportamental foi avaliado por REN *et al*. (2018) após o tratamento com polissacarídeos de *G. lucidum* 10% (*p/p*) em camundongos induzidos por MPTP (modelo utilizado para induzir a doença de Parkinson). de parkinsonismo. Foi verificado que sem a administração do extrato, os camundongos MPTP apresentavam dificuldade para atravessar um percurso, levando mais tempo quando comparados com os camundongos tratados. Dessa forma, chegou-se a conclusão de que o tratamento melhora o desempenho motor em camundongos MPTP, assim como o efeito tóxico induz a perda de neurônios dopaminérgicos. O tratamento também amenizou a perda de viabilidade celular causada pelo MPP + (1-metil-4-fenilpiridínio) que causa um colapso no potencial de membrana mitocondrial, não causando efeito citotóxico na viabilidade celular até a maior concentração (800 µg/ml). A espécie foi eficaz em atenuar danos neuronais provocados por MPP + após a viabilidade celular ter sido significativamente inibida por 1 mM de maneira dependente do tempo, atingindo redução de quase 90% em 48 h. Essa alteração foi atenuada de maneira dose-dependente e dessa forma foi estabelecida a dose de 800 µg/mL como a dose ideal para todos os seguintes experimentos. Houve diminuição na quantidade de morte celular induzida pelo MPP +, com a maior redução às 24 h de incubação. As células não tratadas apresentaram aumento de EROS intracelular e o acúmulo foi quase completamente inibido pelo tratamento que foi capaz de melhorar a apoptose nos neurônios, induzir a diminuição de pró-caspase-9, diminuindo caspase-3 e caspase-9 ativada. A co-incubação com *G. lucidum* e MPP + durante 12 h aumentou a concentração de ATP, que foi drasticamente reduzida após o tratamento com MPP +. Os resultados revelaram uma diminuição no NIX, um receptor seletivo de autofagia para a depuração mitocondrial e um aumento no LC3-II/LC3-I, marcador molecular para autofagia ao longo da incubação com MPP +. Quando o extrato foi

utilizado, a expressão de NIX foi elevada, enquanto que a expressão LC3-II/LC3-I, foi significativamente diminuída em conformidade. O tratamento com 800 µg/mL foi suficiente para neutralizar diminuição induzida por MPP + na expressão de TEN quinase 1 (PINK1) e proteína ligase de ubiquitina E3 (Parkin), duas proteínas relacionadas à regulação mitocondrial na doença de Parkinson, aumentar tirosina hidroxilase (TH), além de regular as alterações nos níveis de expressão de proteínas autofágicas durante a indução da doença de Parkinson.

4.3. ANSIEDADE

Um resumo dos resultados sobre a ansiedade pode ser verificado na tabela 6.

Tabela 3. Resultados de ansiedade

Resultado	*Cogumelos*	*Amostra*	*Dose*	*Modelo*	*Referência*
Aumento do tempo gasto no teste de labirinto em cruz	*G. lucidum*	Extrato metanólico	200mg/Kg	camundongo	(SINGH *et al*., 2016)
Redução da irritação	*G. lucidum*	Extrato metanólico	200mg/Kg	camundongo	(SINGH *et al*., 2016)
	H. erinaceus	Extrato etanólico	60mg/kg	camundongo	(RYU *et al*., 2018)
Redução da ansiedade	*G. lucidum*	Extrato metanólico	200mg/Kg	camundongo	(SINGH *et al*., 2016)
	H. erinaceus	Extrato etanólico	60mg/kg	camundongo	(RYU *et al*., 2018)

4.3.1. ***Ganoderma lucidum***

Após a análise dos extratos metanólicos das espécies *Ganoderma applanatum, Ganoderma brownii, G. lucidum e G. philippii,* (SINGH *et al*., 2016) revelaram que os mesmos possuem atividade ansiolítica mais forte do que os extratos éter de petróleo, clorofórmio e aquoso. Comparando-se os diferentes extratos, observou-se que o extrato metanólico de *G. Lucidum* apresentou atividade ansiolítica mais significativa quando comparado com o fármaco controle, diazepam. Dessa forma, a fração metanólica de *G. lucidum* foi quimicamente analisada revelando a presença de compostos polifenólicos, evidenciando que existe uma correlação entre o aumento da quantidade de compostos fenólicos encontrados no extrato metanólico e o efeito ansiolítico, pois os mesmos compostos são descritos na literatura em plantas com atividade ansiolítica. Os 354 ratos albinos utilizados foram divididos em 59 grupos com 6 animais em cada, onde 47 grupos foram tratados com doses de 100, 200 e 400 mg/kg e submetidos ao teste de labirinto em cruz (Elevated plus maze), utilizado para detectar efeitos de drogas ansiolíticas e ansiogênicas em roedores; a dose de 200 mg/kg do extrato metanólico de *Ganoderma lucidum* mostrou aumento significativo no número de entradas e o tempo médio gasto no teste de labirinto em cruz (EPM) quando comparado ao grupo controle positivo do do diazepam.

4.3.2. *Hericium erinaceus*

O extrato etanólico 70% da espécie *H. erinaceus*, o qual foi analisado nos estudos de (RYU *et al*., 2018), que verificaram os efeitos do uso diário da dose de 20 ou 60 mg/kg durante 28 dias para o tratamento de 6 camundongos machos com 8 semanas de idade, observando o efeito do extrato na ansiedade. A mesma foi avaliada medindo-se o tempo gasto na zona periférica da caixa de campo aberto. O grupo tratado com *H. erinaceus* com 20 mg/kg permaneceu na zona periférica por 5 minutos assim como o grupo controle, porém o grupo *H. erinaceus* tratado com

60 mg/kg mostrou uma redução significativa no tempo gasto na zona periférica da arena de campo aberto em relação ao grupo controle, sugerindo efeitos ansiolíticos.

H. erinaceus foi testado por NAGANO *et al*. (2010) em 12 mulheres com idade entre 35 e 45 anos. Cada participante ingeriu 4 biscoitos contendo 0,5 gramas em cada do pó do corpo de frutificação. Os 4 biscoitos foram administrados por dia, durante 4 semanas. O índice de queixas indefinidas foi menor que a média no grupo que utilizou o cogumelo, assim como sintomas como irritação e ansiedade.

4.4. DEPRESSÃO

Um resumo dos resultados sobre a depressão pode ser verificado na tabela .

Tabela 4. Resultados obtidos no tratamento da depressão.

Resultado	***Cogumelos***	***Amostra***	***Dose***	***Modelo***	***Referência***
Redução do tempo no teste de imobilidade	*G. lucidum*	Extrato aquoso	200 e 400 mg/Kg 0.3 ou 1g/Kg	camundongo	(SOCALA *et al*,. 2016) (MATSUZAKI *et al.,* 2013)
	H. erinaceus	Extrato	200mg/Kg	camundongo	(YAO *et al*., 2015)
	G. frondosa	Pó	1:1	camundongo	BAO *et al*., 2016)
	M. androsaceus	Fermentado	250mg/Kg	camundongo	(SONG *et al*., 2015)
Redução de 5HIAA	*M. androsaceus*	Fermentado	250mg/Kg	camundongo	(SONG *et al*., 2015)
Aumento de 5HT	*M. androsaceus*	Fermentado	4mg/Kg	camundongo	(SONG *et al*., 2015)

4.4.1. *Ganoderma lucidum*

O extrato aquoso do micélio de *G. lucidum* foi estudado por SOCALA *et al*. (2015) para o tratamento da depressão, sendo administrado em camundongos suíços albinos machos com peso entre 25-30 g, que foram divididos em grupos de 9 ou12 animais no grupos controle e 19 ou 20 animais para os testes de nado forçado, labirinto em cruz e convulsão. Em cada animal, foi administrado por via oral com auxílio de sonda gástrica, o volume de 0,1 ml/10 g de peso corporal, 30 minutos antes das experiências e avaliado em diferentes momentos: 15, 30, 60, 120, e 240 minutos após o pré-tratamento. Ao realizar o teste de nado forçado, houve influência do extrato sobre a duração total da imobilidade que foi reduzida. O extrato aumentou o limiar de convulsões psicomotoras no teste de convulsão de 6 Hz porém não afetou significativamente a força neuromuscular nos camundongos.

G. lucidum também foi estudado por MATSUZAKI *et al.* (2013), que utilizaram 133 ratos machos com peso entre 250 e 300 gramas para avaliar a atividade antidepressiva do cogumelo. Após o uso do extrato aquoso, houve redução da imobilidade no teste de nado forçado, assim como uma redução na taxa de congelamento no teste de condicionamento de medo.

4.4.2. *Hericium erinaceus*

Para a análise dos efeitos anti-inflamatórios da amicenona obtida do cogumelo *H. erinaceus* sobre os níveis séricos de TNF-α e IL-10, (YAO *et al*., 2015) utilizaram 6 camundongos machos que foram pré-tratados 60 minutos antes da Injeção de LPS com amicenona (200 mg/ kg). Em camundongos tratados com veículo, os níveis séricos de TNF-α foram muito baixos e significativamente aumentados após uma única administração de LPS (0,5 mg / kg). O pré-tratamento com amicenona (200 mg/kg) atenuou significativamente os aumentos induzidos por LPS no TNF- α sérico e aumentou os níveis séricos de IL-10 após administração de LPS.

4.4.3. *Grifola frondosa*

Ao estudar os efeitos do uso do extrato aquoso do cogumelo *G .frondosa,* (BAO *et al*., 2016) analisaram o comportamento de camundongos machos com 6 semanas de vida que foram divididos em 4 animais por gaiola e foram alimentados com ração contendo pó do cogumelo na proporção de 1:1. Após 1 dia de tratamento, o cogumelo demonstrou efeitos antidepressivos significativos na redução no tempo de imobilidade no teste de suspensão de cauda.

4.4.4. *Marasmius androsaceus*

O cogumelo *M. androsaceus* foi estudado por (SONG *et al.*, 2015), que avaliou os efeitos desse cogumelo em 20 camundongos machos e fêmeas com 6 semanas de idade, tratatos com cápsulas do cogumelo em concentrações diferentes (0,1, 1,0, 2,0, 4,0 e 6,0 g / kg) via gavagem por um período de 7 dias.

O extrato foi eficiente em reduzir a duração do tempo de imobilidade no teste de nado forçado e no teste de suspensão de cauda. A capacidade locomotora e a coordenação foram aprimoradas, elevou os níveis de 5-HT e dopamina assim como reduziu o aumento dos níveis de 5-HIAA.

3.0. DISCUSSÃO

3.1. ALZHEIMER

A doença de Alzheimer é caracterizada pela redução da memória (TERRY *et al*., 2003), envelhecimento cerebral e perdas de neurônios (RANG: DALE *et al*., 2003). A proteína Tau é a principal responsável pela destruição dos neurônios, pois com seu aumento, o cérebro diminui comprometendo áreas responsáveis pela memória (KHAN *et al*., 2013).

O cérebro com envelhecimento, assim como na doença de Alzheimer, apresenta alterações nos marcadores colinérgicos, expressando significativa redução da colina-acetiltrasferase e redução de acetilcolina (AULD *et al*., 2002). Dessa forma, YEHUDA *et al*. (2002) sugerem que o tratamento sintomático da doença de Alzheimer deve envolver a restauração e equilíbrio da função colinérgica. O fator de crescimento neural (NGF), é um fator neurotrófico que promove a diferenciação e a sobrevivência de neurônios, sendo capaz de restaurar neurônios colinérgicos que encontram-se prejudicados (TRUJILLO *et al*., 2009).

Para COSKUN *et al*. (2004), pacientes com Alzheimer apresentam elevado número de mutações no DNA mitocondrial e dessa forma, a ação restauradora sobre MMP pode ser capaz de proporcionar um equilíbrio entre produção e remoção de EROS. Assim, entende-se que ocorre um desequilibrio entre produção e remoção de EROS pelas mitocôndrias, levando ao acúmulo das espécies reativas (DUMONT; BEAL, 2011), que contribuem para neuroinflamação associada à doença de Alzheimer (MOORE; O'BANION, 2002).

Os resultados obtidos com o uso dos cogumelos sugerem possíveis avanços para o tratamento de doenças do SNC.

Segundo AN *et al*, (2017) e LI *et al*. (2017), os cogumelos *A. mellea* e *A. caesarea*, respectivamente, proporcionam uma redução do acúmulo de EROS assim como a restauração do potencial da membrana mitocondrial, reduzindo a apoptose celular e a concentração de acetilcolina esterase, assim como

promoveram o aumento das concentrações de acetilcolina e colina acetiltransferase. O uso do cogumelo *A. caesarea,* proporcionou o aumento de SOD 1 (LI, *et al*., 2017), que segundo JOHNSON *et al*. (2005), atua como defesa contra EROS. Após o tratamento, o nível de placa β amiloide no cérebro foi reduzido e proporcionalmente, houve aumento das placas β amiloides no soro. As placas β amiloides solúveis detectadas por TENG *et al*. (2016) com o uso do *H. erinaceus,* induzem a neurogênese, sendo consideradas como a forma anterior da deposição das placas insolúveis (LÓPEZ-TOLEDANO *et al*., 2004).

Durante eventos patológicos agudos que afetam o SNC, as células da microglia são ativadas, atuam no reparo cerebral, podendo desempenhar um papel pró-inflamatório ou produzindo mediadores anti-inflamatórios com função neuroprotetota (SCHWARTZ, 2003; SAIJO; GLASS, 2011). Quando a microglia encontra-se ativada, ocorre atividade de Iba-1, uma proteína de ligação ao cálcio (IMAI; KOHSAKA, 2002) e segundo MINETT *et al*. (2016), existe a possibilidade de que na doença de Alzheimer, a microglia perca a motilidade (Iba-1) necessária para apoiar os neurônios.

A inflamação crônica está relacionada à doença de Alzheimer pois a patologia promove a desregulação da resposta inflamatória e essa inflamação modifica a morfologia da microglia qua passa do estado em repouso para ativa, além de aumentar o número de astrócitos que formam aglomerados perdendo a função de proteção dos neurônios (GLASS *et al*., 2010; AMOR *et al*. 2010).

TENG *et al*. (2016), descreve que o tratamento com o extrato do cogumelo *H. erinaceus* promove a redução dos aglomerados de microglia ativados assim como os aglomerados de astrócitos. O extrato proporcia aumento da enzima degradadora de insulina e redução das placas β amiloides que de acordo com BLENNOW; ZETTERBERG (2006), o aumento da enzima degradadora de insulina (IDE), está relacionado com a redução das placas β amiloides, pois em condições normais, a placa β amiloide é removida do cérebro em um processo equilibrado sendo degradada pela IDE. Segundo ELIAS *et al*. (2016) o aumento no nível proteico de LXA4 pode exercer efeitos anti-inflamatórios. TROVATO *et al*. (2016), descrevem aumento de LXA4 e da proteína Hsp70 após o uso do cogumelo que atua

protegendo as células neuronais durante o envelhecimento (MOROZOV *et al*., 2017).

De acordo com TAKAHASHI *et al*. (2002), a redução nos níveis de Pin 1, aumenta os riscos de desenvolver a doença de Alzheimer ao aumentar a expressão de APP (peptídeo β amiloide) pois Pin 1 atua na proteção contra a neurodegeneração (LIOU *et al*., 2003). JEON et al. (2017) comprovou que após o tratamento com extrato contendo *P. eryngi*, houve aumento nos níveis de Pin 1, indicando a redução dos riscos de desenvolver a patologia.

Na doença de Alzheimer, ocorre o aumento de proteínas apoptóticas que promovem a morte da célula conforme figura 14. Na via intrínseca, a ativação das proteínas apoptóticas (BID, tBID, BAX, BAK) ocorre através das caspases 8 e 10 que estão envolvidas na ativação das caspases executoras 3 e 7, responsáveis pela apoptose. Enquanto que na via extrínseca a ativação das caspases executoras ocorre através da formação do apoptossomo, formado pelo citocromo c liberado que liga-se a proteína protease-1 ativadora de apoptose (APAF-1) e à procaspase-9 (TOGNON *et al*., 2013). FOSTER *et al*. (2011), acreditam que o polimorfismo da ApoE, está relacionado com a patologia de Alzheimer, pois esse gene está envolvido no processo de agregação e deposição do peptideo β amiloide além do controle da função sináptica. A atividade de caspase 3 foi diminuida após o uso de *G. lucidum*, reduzindo eventos apoptóticos na célula (LAI *et al*., 2007).

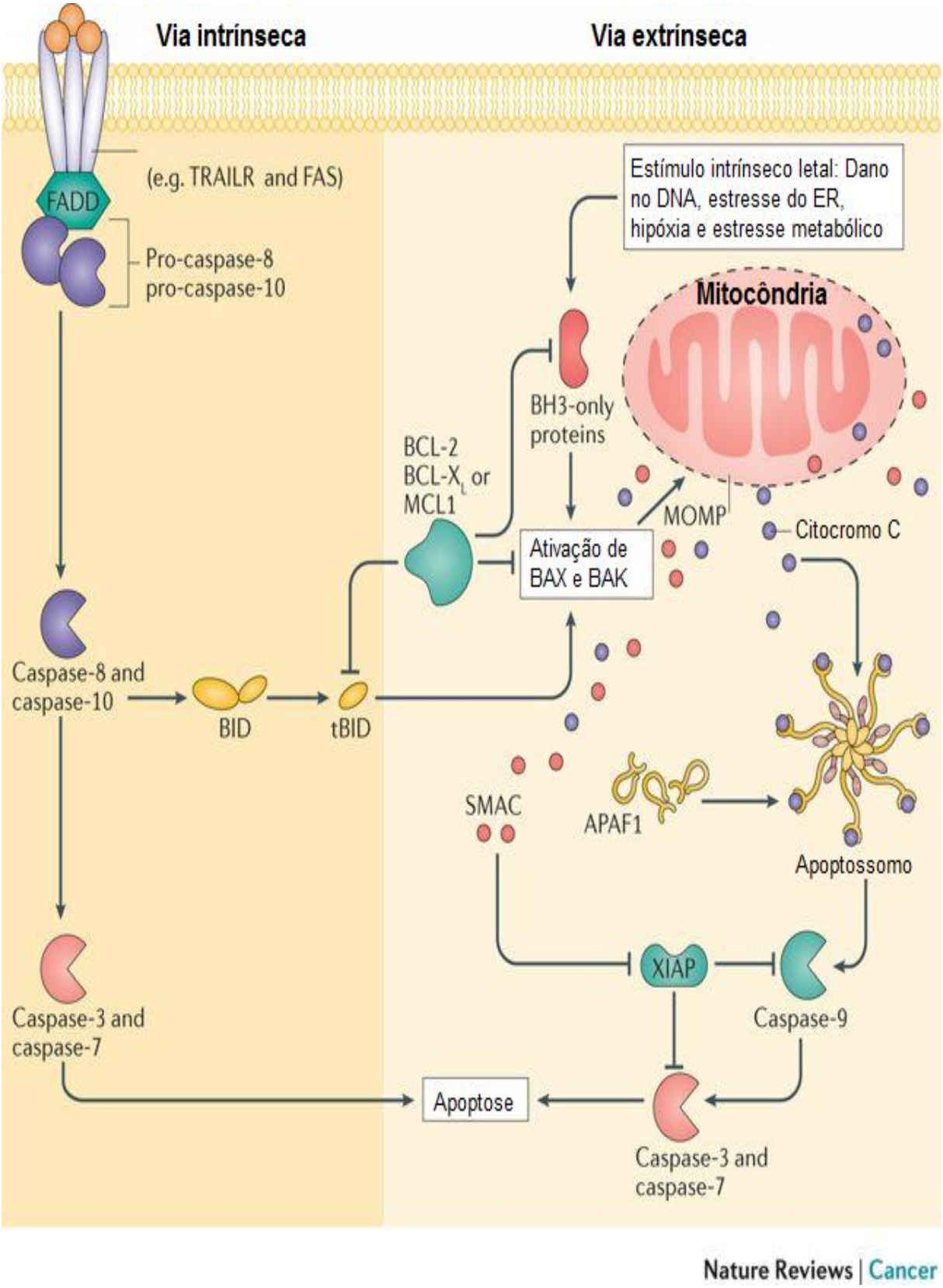

Figura 14. Via extrínseca e intrínseca de sinalização apoptótica (Fonte: Adaptado de ICHIM; TAIT, 2016)

3.2. PARKINSON

Na doença de Parkinson, a degeneração do sistema nervoso está relacionada com a morte dos neurônios produtores de dopamina e essa alteração é caracterizada por distúrbios motores, disfunções posturais e cognitivas (SOUZA *et al.*, 2011). Assim como um aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias (SAWADA *et al*., 2006). Para ZHANG *et al*. (2009), o extrato metanólico do cogumelo *G. lucidum* promove redução de fatores neurotóxicos, NO, TNF-α, IL-1β e superóxido que podem estar envolvidos na neurodegeneração dopaminérgica, sendo eficaz na prevenção da produção de fatores pró-inflamatórios e na inibição de mRNA. O extrato apresenta proteção contra a degeneração dopaminérgica e é capaz de atenuar a redução induzida por Lipopolissacarídeo (LPS) na captação de dopamina.

Em pacientes com doença de Parkinson, os níveis de superoxido dismutase apresentam-se elevados (FILOGRANA *et al*., 2016), assim como os níveis de caspases 3 são observados na patologia (HARTMANN et. al., 2001). As caspases estão envolvidas na patogênese da doença de Parkinson promovendo a apoptose dos neurônios (TATTON, 2000). A apoptpse, ocorre através da clivagem de moléculas de pró-caspase- 9 em caspase 9, que ligadas ao apoptossoma, ativam caspase 3 (ICHIM; TAIT 2016). Os níveis de caspase- 3 e caspase -9 ativada foram reduzidos nos estudos de REN *et al*. (2009), através do extrato metanólico do *G. lucidum*, indicando redução da apoptose.

3.3. ANSIEDADE

A ansiedade é um estado psicológico e fisiológico caracterizado por componentes somáticos, emocionais, cognitivos e/ou comportamentais (SINICO *et al.*, 2012) onde eventos ambientais ou relações funcionais com outras pessoas podem desencadear uma resposta ansiosa (BANACO; ZAMIGNANI, 2004), podendo apresentar alterações vocais como perda da voz e emocionais como estresse,

irritação e depressão (ALMEIDA *et a*l., 2014). A irritação e a ansiedade induzidos em camundongos nos experimentos de RYU *et al*. (2018) e SINGH *et al*. (2016), foram reduzidos em ambos após a utilização do extrato do *G. lucidum*. Quando utilizado em 12 mulheres, o cogumelo demonstrou menor índice de queixas ao reduzir sintomas emocionais (NAGANO *et al*. 2010),

Na literatura, compostos fenólicos são observados em plantas que apresentam efeitos ansiolíticos como *Gastrodia elata* (JUNG *et* al., 2006a), *Passiflora edulis* (ZERAIK; YARIWAKE, 2010), *Achillea millefolium* (BARETTA, 2012). SINGH *et al*. (2016) descreve o uso de compostos fenólicos em extratos metanólicos do *G. lucidum* para o tratamento da ansiedade. O extrato demonstrou eficiência em reduzir o tempo de imobilidade no teste de labirinto em cruz que para CAROBREZ; BERTOGLIO (2005), o teste é utilizado desde 1990 para avaliar um modelo animal de ansiedade.

3.4. DEPRESSÃO

A depressão é caracterizada como um distúrbio da área afetiva ou do humor, envolvendo aspectos biológicos, psicológicos e sociais, onde o deprimido apresenta humor irritado e perda de energia (BAHLS, 2002). Durante a patologia ocorre diminuição da atividade e da função serotoninérgica (5-HT), noradrenérgica, dopaminérgica e gabaérgica atuam como mecanismos patogênicos da depressão (DE ANDRADE, 2003). O aumento do ácido 5-hidroxiindoleacético (5-HIAA), proporciona aumento dos riscos de depressão pois é o metabólito da serotonina degradada pela MAO (MILLER *et al*., 2008). SONG *et al*. (2015), demonstrou que o cogumelo *M. androsaceus* regula os nível de 5-HT e 5-HIAA durante a indução da depressão em camundongos.

A inatividade física constitui um fator de risco para o desenvolvimento de um quadro depressivo (GALPER *et al*., 2006), onde vários mecanismos de atividade física tem sido propostos para promover a auto-eficácia, a interação social, a

depressão (PELUSO, 2005). Sendo assim, para avaliar efeitos de medicamentos antidepressivos em camundongos, a imobilidade dos animais é considerada um indicativo da patologia onde o mesmo percebe a impossibilidade de escapar e fica imóvel no teste de suspensão de cauda (CASTAGNÉ *et al*., 2011).

4.0. CONCLUSÃO

As doenças citadas no estudo realizado vêm crescendo a cada ano, principalmente pelo fato de não haver tratamento farmacológico disponível que abranja todos os parâmetros envolvidos em cada patologia.

Todos os sete cogumelos estudados para o tratamento de Alzheimer, Parkinson, ansiedade e depressão apresentaram resultados promissores, através da sua atuação no Sistema Nervoso Central. Cada cogumelo demonstrou maior atuação em patologias diferentes, onde o *Hericium erinaceus* regulou a maior parte dos parâmetros alterados durante a modelagem para a doença de Alzheimer e *Ganoderma lucidum* atuou com maior eficiência em camundongos modelados para a doença de Parkinson e ansiedade. Na depressão, *Marasmius androsaceus* apresentou melhores resultados.

Durantes os estudos, não são relatados efeitos adversos nas doses testadas, entretanto os mecanismos de ação não são totalmente esclarecidos, havendo poucos estudos em humanos na literatura e dessa forma há necessidade de que mais estudos científicos sejam realizados para elucidar mecanismos viáveis de atuação para os cogumelos citados.

5.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUÍN, O.; ABUÍN, M.; LOZANO, F.; FERREIROA, V.; CORRAL, M.; MANSILLA, J. P. Incidencia y distribución del género Armillaria en viñedos de las cinco denominaciones de origen de vino de Galicia (noroeste de España). **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 32, n. 1, p. 13–19, 2015. Disponível em: DOI 10.1016/j.riam.2013.10.010. Acesso em: 04 Dez. 2019.

AHMED I.; CHANDANA J.; GEON W. L.; MI J. S.; HYUN S. R.; HYUN S. L.; HYUN H.; MIN WOONG LEE, U-YOUN LEE & TAE S. L. Vegetative Growth of Four Strains of *Hericium erinaceus* Collected from Different Habitats,. **Mycobiology**, v. 36, v, :2, p. 88-92, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.4489/MYCO.2008.36.2.088> Acesso em: 04 Dez. 2019.

ALMEIDA, R. P. **Análise da expressão de proteínas autofágicas e microestrutura do colo do fêmur de ratas no período do envelhecimento após treinamento de força.** Orientador: Drª Rita Cássia Menegati Dornelles. 2017. 82 f. TCC (pós graduação) – Curso de Ciências Fisiológicas da Faculdade de Odontologia de Araçatuba/ UNESP, 2017.

ALVES, B. **Óleo essencial de Lavanda (Lavandula angustifolia) no tratamento da ansiedade.** Orientador: Drª Rafaela Karin de Lima. 2018. 27 f. TCC (graduação) – Curso de Química da Universidade Federal de São João del-Rei, Minas Gerais, 2018. Disponível em: < https://ufsj.edu.br/portal2-repositorio/File/coqui/TCC/Monografia-TCC-Barbara.pdf> Acesso em 05 Dez. 2019.

AMOR, S.; PUENTES, F.; BAKER, D.; VAN DER VALK, P. Inflammation in neurodegenerative diseases. **Immunology**, v. 129, n. 2, p. 154–169**,** 2010. Disponível em: DOI 10.1111/j.1365-2567.2009.03225.x. Acesso em: 23 set. 2019.

AN, S.; LU, W.; ZHANG, Y.; YUAN, Q.; WANG, D. Pharmacological Basis for Use of *Armillaria mellea* Polysaccharides in Alzheimer's Disease: Antiapoptosis and Antioxidation. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, p. 1–11, 2017. Disponível em:< https://doi.org/10. 1155/2017/4184562> Acesso: em 31 ago. 2018.

ANTIDEPRESSIVOS NO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR EM ADULTOS. **Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde.** Ano VI nº 18 | Março de 2012. Disponível em: < http://bvsms.saude .gov.br/bvs/periodicos/brats_18.pdf> Acesso em: 14 nov. 2019.

ANDREATINI, R.; BOERNGEN L. R.; ZORZETTO FILHO, D. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. São Paulo: **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 23, n. 4, p. 233-242, 2001. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462 00100040001> Acesso em 11 nov. 2019.

AULD D. S.; KORNECOOK T. J.; BASTIANETTO S.; QUIRION R. Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to beta-amyloid peptides, cognition and treatment strategies. **Progress in Neurobiology**, v. 68, n. 3, p. 209- 245, 2002. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0301-0082(02)00079-5. Acesso em: 4 set. 2019.

BABITHA, K. V.; SUNDARAM, R. S.; ANNAPANDIAN, V. M.; ABHIRAMA, B. R.; SUDHA, M.; THIYAGARAJAN, T.; KALPANA K. G.; PUSHPA, S. Natural Products and its Derived Drugs for the Treatment of Neurodegenerative Disorders: Alzheimer's Disease-A Review. **BRITISH BIOMEDICAL BULLETIN**, 2014. Disponível em: <http://www.imedpub.com/articles/natural-products-and-its-derived-drugs-for-the-treatment-of-neurodegenerative-disorders-alzheimers-diseasea-review.pdf> Acesso em: 05 Dez. 2019.

BAHLS, S. C. Aspectos clínicos da depressão em crianças e adolescentes. **Jornal de Pediatria**, v. 78, n. 5, 2002. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572002000500004> Acesso em: 12 nov. 2019.

BANACO, R. A.; ZAMIGNANI, D. R. (2004). An analytical-behavioral panorama on the anxiety disorders. Em: T. C. C. Grassi (org) Contemporary challenges in the

behavioral approach: a Brazilian overview. Santo André: **ESETec**. Disponível em: <http://www.itcrcampinas.com.br/pdf/outros/transtornos_de_ansiedade_banaco_zamignani_portugues.pdf>. Acesso em: 14 nov. 2019.

BAO, H.; RAN, P.; SUN, L.; HU, W.; LI, H.; XIAO, C.; DU, J. *Griflola frondosa* (GF) produces significant antidepressant effects involving AMPA receptor activation in mice. **Pharmaceutical biology**, v. 55, n. 1, p. 299-305. 2017. Disponível em: DOI 10.1080/13880209.2016.1235590. Acesso em: 16 abr. 2019.

BANACO, R. A. E ZAMIGNANI, D. R. (2004). An analytical-behavioral panorama on the anxiety disorders. Em: T. C. C. Grassi (org) Contemporary challenges in the behavioral approach: a Brazilian overview. Santo André: **ESETec**. Disponível em: <http://www.itcrcampinas.com.br/pdf/outros/transtornos_de_ansiedade_banaco_zamignani_portugues.pdf>. Acesso em: 14 nov. 2019.

BARBOSA, M. T. *et al.* Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community- based survey in Brazil (the Bambui study). Belo Horizonte: **Movement Disorders**, v, 2, p. 800- 808, 2006. Disponível em: < https://doi.org/10. 1002/mds.20806> Acesso em: 06 nov. 2019.

BARETTA, I. P. **Efeito tipo ansíolitico e antidepressivo do extrato bruto hidroalcóolico de *Achillea millefolium L* (Asteraceae) em modelos animais**. 2012. Disponível em: https://acervodigital.ufpr.br/handle/1884/28131. Acesso em: 13 nov. 2019.

BRANDALISE, F.; CESARONI, V.; GREGORI, A.; REPETTI, M.; ROMANO, C.; ORRÙ, G.; ROSSI, P. Dietary Supplementation of Hericium erinaceusIncreases Mossy Fiber-CA3 Hippocampal Neurotransmission and Recognition Memory in Wild-Type Mice. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, p. 1–13, 2017. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/p mc/articles/PMC5237458/> Acesso em 12 mai. 2018.

BLENNOW, K., L. M. J.; ZETTERBERG, H. Alzheimer's disease. **The Lancet**, v, 368, n. 9533, p. 387–403, 2006. Disponível em: DOI 10.1016/s0140-6736(06)69113-7. Acesso em 10 nov. 2019.

BO Z.; WAN Y.; MENG S. S.; LIN T.; KUANG W.; JIANG L. et al. The temporal trend and distribution characteristics in mortality of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China: Based on the National Mortality Surveillance System (NMS) from 2009 to 2015. **PLoS ONE**, p. 1-14. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10 .1371/journal.pone.021062121>. Acesso em: 29 mar. 2019.

BODDY, L.; CROCKATT, M. E.; AINSWORTH, A. M. Ecology of *Hericium cirrhatum, H. coralloides* and *H. erinaceus* in the UK. **Fungal Ecology**, v. 4, n. 2, p. 163–173, 2011. Disponível em: DOI 10.1016/j.funeco .2010.10.001. Acesso em: 04 Dez. 2019.

CALVO A. Associação Micológica Fungipidea. Disponível em:<https://pt.fungi pedia.org/>. Acesso em: 22 out. 2019.

CAROBREZ, A. P.; BERTOGLIO, L. J. Ethological and temporal analyses of anxiety-like behavior: The elevated plus-maze model 20 years on. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 29, n. 8, p. 1193–1205, 2005. Disponível em: DOI 10.1016/j.neubiorev.2005.04.017. Acesso em: 12 nov. 2019.

CARVALHO, F. L.; CRISTINO, R. R.; LIMBERGER, J. B. Uso racional de medicamentos por pessoas idosas: um enfoque na doença de Alzheimer. Santa Maria: **Disciplinarum Scientia**. Série: Ciências da Saúde, v. 19, n. 1, p. 99-112, 2018. Disponível em: <https://periodicos.ufn.edu.br/index.php/disciplin arumS/article/view/2432> Acesso em: 06 nov. 2019.

CASTAGNÉ, V.; MOSER, P.; ROUX, S.; PORSOLT, R. D. Rodent Models of Depression: Forced Swim and Tail Suspension Behavioral Despair Tests in Rats and Mice. **Current Protocols in Neuroscience**, 2011. Disponível em: DOI 10.1002/0471142301.ns0810as55. Acesso em: 06 nov. 2018.

CASTRÉN, E. Is mood chemistry? **Nature Reviews Neuroscience**, v. 6, n. 3, p. 241–246, 2005. Disponível em: DOI 10.1038/nrn1629. Acesso em: 13 nov. 2019.

CAVALCANTI, J. L. S.; ENGELHARDT, E. Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 48, n. 4, p. 21- 29, 2012. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0101-8469/2012 /v48n4/a3349.pdf>. Acesso em: 10 out. 2019.

CAVANAUGH, S. V. A.; FURLANETTO, L. M.; CREECH, S. D.; POWELL, L. H. Medical Illness, Past Depression, and Present Depression: A Predictive Triad for In-Hospital Mortality. **American Journal of Psychiatry**, v. 158, n. 1, p. 43–48, 2001. Disponível em: DOI 10.1176/appi.ajp.158.1.43 Acesso em: 11 nov. 2019.

CHANG, S. T.; MILES P. G. Overview. In: CHANG, S. T.; MILES P. G. Mushrooms: Cultivation, Nutritional Value, Medicinal Effect, and Environmental Impact. 2. ed. Boca Raton: **CRC Press**, 2004. p. 1-23 Disponível em: <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=EQjNBQAAQBAJ&oi=fnd &pg=PP1&dq=CHANG,+S.+T.,+Mushrooms:+cultivation,+nutritional+value,+medicin al+effect,+and+environmental+impact+.+2nd+ed.+1989&ots=fcUOZTi6b9&sig=HUQi EVjxpb6I2emw9k4CPNuydhw#v=onepage&q=CHANG%2C%20S.%20T.%2C%20M ushrooms%3A%20cultivation%2C%20nutritional%20value%2C%20medicinal%20eff ect%2C%20and%20environmental%20impact%20.%202nd%20ed.%201989&f=false >. Acesso em: 21 mai. 2019.

CHAO, W.; DENG, J. S.; HUANG, S. S.; LI, P. Y.; LIANG, Y. C.; HUANG, G. J. 3, 4-dihydroxybenzal-acetone attenuates lipopolysaccharide - induced inflammation in acute lung injury via down-regulation of MMP-2 and MMP-9 activities through suppressing ROS-mediated MAPK and PI3K/AKT signaling pathways. **International Immunopharmacology**, v. 50, p. 77–86, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.06.014> Acesso em: 21 mai. 2019.

CHONG, T. T.; HUSAIN, M. The role of dopamine in the pathophysiology and treatment of apathy. **Elsevier**, v. 229, p. 389 - 426,2016. Disponível em: DOI 10.1016/bs.pbr.2016.05.007. Acesso em: 10 nov. 2019.

COSKUN, P. E.; BEAL, M. F.; WALLACE, D. C. Alzheimer's brains harbor somatic mtDNA control-region mutations that suppress mitochondrial transcription and replication. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**, v. 101, p. 10726 – 10731, 2004. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/101/29/10726> Acesso em: 28 out. 2019.

COUTINHO, A. R. S. **Presença da caspase- 3 ativa e das proteínas de reparo de lesões do DNA em embriões suínos ativados partenogeneticamente com alta ou baixa capacidade de desenvolvimento.** Orientador: Drª Mayra Elena Ortiz D'Avila Assumpção. 2007. 115 f. TCC (pós graduação) – Curso de Reprodução animal da Faculdade de Medicina veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007. <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10131/tde-12122007-100619/publico/ Ana_Rita_Sousa_Coutinho.pdf> Acesso em 28 out. 2019.

COUTINHO, M. P. L.; GONTIÈS, B.; ARAÚJO, L. F.; SÁ, R. C. N. Depressão, um sofrimento sem fronteira: representações sociais entre crianças e idosos. Itatiba: **Periódicos eletrônicos em Psicologia**, v.8, n.2, p. 183-193, 2003. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/pdf/psicousf/v8n2/v8n2 a10.pdf. Acesso em 13 nov. 2019.

DE ANDRADE, R. V. et al. Atuação dos neurotransmissores na depressão. S**istema Nervoso**, v. 2, p. 3, 2003.

DOĞAN, H. H.; AKBAŞ, G. Biological activity and fatty acid composition of Caesar's mushroom. **Pharmaceutical Biology**, v. 51, n. 7, p. 863–871, 2013. Disponível em: DOI 10.3109/13880209.2013.768272. Acesso em: 04 Dez. 2019.

DOS SANTOS, Ana Maria Gomes et al. Efeito Neuroprotetor da Própolis Vermelha Após Lesão da Via Nigroestriatal em Modelo Experimental da Doença De Parkinson. **Semana de Pesquisa da Universidade Tiradentes-SEMPESq**, n. 18, 2018. Disponível em: <https://eventos.set.edu.br/index.ph p/sempesq/article/viewFile /3425/1924> Acesso em: 05 Dez. 2019.

DUMONT, M.; BEAL, M. F. Neuroprotective strategies involving ROS in Alzheimer disease. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 51, n. 5, p. 1014–1026, 2011.

Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21130159> Acesso em: 23 out. 2019.

ELIAS, I. *et al*. ALOX5AP overexpression in adipose tissue leads to LXA4 production and protection against diet-induced obesity and insulin resistance. **Diabetes**, v. 65, n. 8, p. 2139-2150, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/db16-0040**>** Acesso em: 11 nov. 2019.

FILOGRANA, R.; GODENA, V. K.; SANCHEZ-MARTINEZ, A.; FERRARI, E.; CASELLA, L.; BELTRAMINI, M. BUBACCO, L.; WHITWORTH, A. J.; BISAGLIA, M. Superoxide Dismutase (SOD)-mimetic M40403 Is Protective in Cell and Fly Models of Paraquat Toxicity: IMPLICATIONS FOR PARKINSON DISEASE. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 291, n. 17, p. 9257-9267. 2016. Disponível em: 10.1074/jbc.M115.708057. Acesso em: 27 out. 2019.

FORLENZA, O. V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. São Paulo: **Archives of Clinical Psychiatry**, v. 32, n. 3, p. 137–148, 2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-60832005000300006> Acesso em: 10 nov. 2019.

FOSTER P. P.; ROSENBLATT K. P.; KULJIŠ R. O. Exercise-Induced Cognitive Plasticity, Implications for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's. **Disease Front Neurol,** 2011. Disponível em: DOI 10.3389/fneur.2011.00028. Acesso em: 05 Dez. 2019.

FRIEDMAN, C.; GREGÓRIO, S. P.; NETO, E. D.; OJOPI, E. P. B. Alterações genéticas na doença de Alzheimer. São Paulo: **Revista de Psiquiatria Clínica**, 2004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-810820 08000200002> Acesso em: 07 nov. 2019.

FRIEDMAN, M. Chemistry, Nutrition, and Health-Promoting Properties of *Hericium erinaceus* (Lion's Mane) Mushroom Fruiting Bodies and Mycelia and Their Bioactive Compounds. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 63, p. 7108–7123. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b02914> Acesso em: 21 mai. 2019.

FUJITA, K.; YAMAFUJI, M.; NAKABEPPU, Y.; NODA, M. Therapeutic Approach to Neurodegenerative Diseases by Medical Gases: Focusing on Redox Signaling and Related Antioxidant Enzymes. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, p. 1-9, 2012. Disponível em: DOI 10.1155/2012/324256. Acesso em: 04 dez. 2018.

FUNGIPEDIA. DISPONÍVEL EM: < HTTP://PT.FUNGIPEDIA.ORG/> ACESSO EM: 29 OUT. 2019.

FUNGIKINGDOM. Disponível em: <http://fungikingdom.net/> Acesso em 29 out. 2019.

FURUTA, S.; KUWAHARA, R.; HIRAKI, E.; OHNUKI, K.; YASUO, S.; SHIMIZU, K. ***Hericium erinaceus* extracts alter behavioral rhythm in mice** . Biomedical Research, v.37, n. 4, p. 227–232, 2016. Disponível em: DOI10.2220/biomedres.37.227. Acesso em 10 dez. 2018.

GALPER D. I.; TRIVEDI M. H.; BARLOW C. E.; DUNN A. L.; KAMPERT J.B. inverse association between physical inactivity and mental health in men and women. **Medicine & science in sports & exercise**, v. 38, n. 1, p.173–178, 2006. disponínel em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394971. acesso em: 20 out. 2019.

GARCIA, M. M.; CARVALHEIRA M.; AZEVEDO, J. C. Contribuição para a caracterização da recolha comercial de macrofungos comestíveis no distrito de Bragança, Portugal. **Anais da Associação Micológica A Pantorra**, v. 6, p. 141-153, 2006. Disponível em: <https://www.researchgat e.net/publication /277242014Contribuicaopara_a_caracterizacao_da_recolha_comercial_de_ mac rofungos_comestiveis_no_distrito_de_Braganca_Portugal> Acesso em: 04 Dez. 2019.

GLASS, C. K.; SAIJO, K.; WINNER B.; MARCHETTO M. C.; GAGE, F. H. **Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration Cell,** v. 140, p.

918–34, 2010. Disponível em: DOI 10.1016/j.cell.2010.02.016. Acesso em: 11 nov. 2019.

GOODMAN, A. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12. ed. Rio de Janeiro: **McGraw-Hill**, 2012.

GUGLIELMO, F.; BERGEMANN, S. E.; GONTHIER, P.; NICOLOTTI, G.; GARBELOTTO, M. A multiplex PCR-based method for the detection and early identification of wood rotting fungi in standing trees. **Journal of Applied Microbiology**, v. 103, n. 5, p. 1490–1507. doi:10.1111/j.1365-2672.2007.03378.x . Acesso em: 04 Dez. 2019.

GUIA DO COLECTOR DE COGUMELOS – para os cogumelos silvestres comestíveis com interesse comercial em Portugal. 1 ed. **Direção- Geral de Agricultura e Desenvolvimento Rural**, 2013. Disponível em: <http://www .mon tedo areeiro.com/pdf/sentir_ler/guia_colector_cogumelos.pdf> Acesso em: 22 out. 2019

GUIMARÃES R.P. **Casa da Ciência**. Disponível em: <http://www.casad aciencia.com.br/como-funciona-o-tratamento-da-doenca-de-parkinson> Acesso em: 10 nov. 2019

GUYTON A. C.; HALL, J. E. Tratado de fisiologia médica. 11. ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2006.

HANKS, J. B.; GONZALEZ-MAESO, J. Animal Models of Serotonergic Psychedelics. **ACS CHEMICAL Neuroscience**, v. 4, p. 33- 34, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/cn300138m> Acesso em: 06 nov. 2019.

HARDY J.; SELKOE D. J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. **Science**, v. 297, n. 5580, p. 353-356, 2002. Disponível em: DOI 10.1126/science.1072994. Acesso em: 29 mar. 2019.

HARTMANN, A. *et al*. Caspase-8 is an effector in apoptotic death of dopaminergic neurons in Parkinson's disease, but pathway inhibition results in neuronal necrosis. **Journal of Neuroscience**, v. 21, n. 7, p. 2247-2255, 2001. Disponível em: <https://www.jneurosci.org/ content/j neuro/ 21/7/ 2247.full.pdf> Acesso em: 10 set. 2019.

HERRERA, O. M. **Produção, Economicidade e parâmetros energéticos do cogumelo *Agarius blazei*:** um enfoque de cadeia produtiva. Orientador: Drª Maristela Simões do Carmo. 2001. 192 f. TCC (doutorado) – Curso de ciências Agronômicas da Universidade Estadual Paulista, São Paulo, 2001. Disponível em:<https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/101884/herreraomdrbotfca.pdf?sequence=1> Acesso em 06 nov. 2019.

ICHIM G.; TAIT S. W. A fate worse than death: apoptosis as an oncogenic process. Glasgow: **Nature Reviews Cancer**, v. 16, p. 539–548, 2016. Disponível em: DOI 10.1038/nrc.2016.58. Acesso em 06 nov. 2019.

IMAI, Y.; KOHSAKA, S. Intracellular signaling in M-CSF-induced microglia activation: **Role of Iba1. Glia**, v. 40, n. 2, p. 164–174, 2002. Disponível em: DOI 10.1002/glia.10149. Acesso em: 14 nov. 2019.

JAGUST, W. Vulnerable Neural Systems and the Borderland of Brain Aging and Neurodegeneration **Neuron**, v. 77, n. 2, p. 219–234, 2013. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.01.002. Acesso em 25 dez. 2019.

JEONG, Y.; JUNG, M.; KIM, M. J.; HWANG, C. H. A 4-Nitroquinoleneoxide-Induced Pleurotus eryngii Mutant Variety Increases Pin1 Expression in Rat Brain. **Journal of Medicinal Food**, v. 20, n. 1, p. 65–70, 2017. Disponível em: DOI 10.1089/jmf .2016.3809. Acesso em: 01 set. 2018.

JOHNSON, F.; GIULIVI, C. Superoxide dismutases and their impact upon human health. **Molecular aspects of medicine**, v. 26, n. 4-5, p. 340-352, 2005. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16099495. Acesso em: 12 nov. 2019.

JUNG, J. W.; YOON B. H.; OH H. R.; AHN J. H.; KIM S. Y.; PARK S. Y.; RYU J. H. Anxiolytic-like effects of Gastrodia elata and its phenolic constituents in mice. **Biological and Pharmaceutical Bulletin,** v. 29, p. 261-265, 2006. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.g ov/pmc/articles/PMC 2689815/> Acesso em: 30 set. 2019.

KALAČ, P. Chemical composition and nutritional value of European species of wild growing mushrooms*:* A review. Cˇeské Budeˇjovice: **Elsevier***,* p. 9–16. Disponível em:<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.07.077>. Acesso em: 21 mai. 2019.

KHAN, U. A.; LIU, L.; PROVENZANO, F. A.; BERMAN, D. E.; PROFACI, C. P.; SLOAN, R.; SMALL, S. A. Molecular drivers and cortical spread of lateral entorhinal cortex dysfunction in preclinical Alzheimer's disease. **Nature Neuroscience**, v. 17, n. 2, p. 304–311, 2013. Disponível em: DOI 10.1038/nn.3606. Acesso em: 06 out. 2019.

KIRBAĞ, S.; AKYÜZ, M. Nutritive value of edible wild and cultured mushrooms. TURKEY: **Turkish Journal Of Biology**, v. 34, p. 97-102, 2010. Disponível em: <http://journals.tubita k. gov.tr/biology/issues/biy-10-34-1/biy-34-1-13-0805-17.pdf> Acesso em: 21 mai. 2019.

KIRK, P. M.; CANNON, P. F.; MINTER, D. W.; STALPERS, J. A. Dictionary of the fungi. 10 ed. **Wallingford:** CABI Europe, 2008. Disponível em: <http://www.slideshare.net/fitolima/dictionary-of-fungi-kirk-et-al-2008-10a-edicao> Acesso em: 21 mai. 2019.

KOSTIĆ, M.; SMILJKOVIĆ, M.; PETROVIĆ, J.; GLAMOČLIJA, J.; BARROS, L.; FERREIRA, I. C. F. R.; SOKOVIĆ, M. Chemical, nutritive composition and a wide range of bioactive properties of honey mushroom *Armillaria mellea* (Vahl: Fr.) Kummer. **Food & Function**, v. 8, n. 9, p. 3239–3249, 2017. Disponível em: DOI 10.1039/c7fo00887b. Acesso em: 03 Dez. 2019.

LAI, C. S.-W.; YU, M.-S.; YUEN, W.-H.; SO, K.-F.; ZEE, S.-Y.; CHANG, R. C.-C. Antagonizing β-amyloid peptide neurotoxicity of the anti-aging fungus Ganoderma lucidum. **Brain Research**, v. 1190, p. 215–224, 2008. Disponível em: <http://nissanreishi.trapa.co.th/assets/antagonizing-beta-amyloid-peptide-neurotoxicity-of-the-anti-aging-fungus-ganoderma-lucidum.pdf> Acesso em: 31 ago. 2019.

LARSSON, Karl-Henrik. Re-thinking the classification of corticioid fungi. **Mycological research**, v. 111, n. 9, p. 1040-1063, 2007. Disponível em: <https://crustfungi.com/pdf/larsson_2007.pdf> Acesso em: 04 Dez. 2019.

LI, Z.; CHEN, X.; LU, W.; ZHANG, S.; GUAN, X.; LI, Z.; WANG, D. Anti-Oxidative Stress Activity Is Essential for Amanita caesarea Mediated Neuroprotection on Glutamate-Induced Apoptotic HT22 Cells and an Alzheimer's Disease Mouse Model**.** **International Journal of Molecular Sciences**, 2017. Disponível em: DOI 10.3390/ijms18081623 . Acesso em 31 ago. 2018.

LI, Z., CHEN, X., ZHANG, Y., LIU, X., WANG, C., TENG, L., & WANG, D. Protective roles of Amanita caesarea polysaccharides against Alzheimer's disease via Nrf2 pathway. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 121, p. 29–37, 2019. Disponível em: 10.1016/j.ijbiomac. 2018.09.216. Acesso em 31 ago. 2018.

LIOU Y. C.; RYO A.; HUANG H. K.; LU P. J.; BRONSON R.; FUJIMORI F.; UCHIDA T.; HUNTER T.; LU K. P. Loss of Pin1 function in the mouse causes phenotypes resembling cyclin D1-null phenotypes. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA,** V. 99, p. 1335–1340, 2002.

LIU, J., MENG, C., WANG, X., CHEN, Y., KAN, J., & JIN, C. *Effect of Protocatechuic Acid-Grafted-Chitosan Coating on the Postharvest Quality of Pleurotus eryngii.* **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 64, n. 38, p. 7225–7233,

2016. Disponível em: https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b02468. Acesso em 01 nov. 2019.

LOPEZ-TOLEDANO, M. A. Neurogenic Effect of -Amyloid Peptide in the Development of Neural Stem Cells. **Journal of Neuroscience**, v. 24, n. 23, p. 5439–5444, 2004. Disponível em: DOI 10.1523/jneurosci.0974-04.2004. Acesso em: 10 nov. 2019.

MAIA, L. C.; CARVALHO JUNIOR, A. A. Introdução: os fungos do Brasil. In: FORZZA, RC., org., et al. INSTITUTO DE PESQUISAS JARDIM BOTÂNICO DO RIO DE JANEIRO. **Catálogo de plantas e fungos do Brasil** [online]. Rio de Janeiro: Andrea Jakobsson Estúdio: Instituto de Pesquisa Jardim Botânico do Rio de Janeiro, v. 1, p. 43-48, 2010. Disponível em: http://books.scielo.org/id/z3529/pdf/forzza-9788560035083-05.pdf. Acesso em 20 out. 2019.

MAGRINELL A. B. **CIÊNCIA E COGNIÇÃO**. Disponível em: < http://cienciasecognicao.org/ neuroemdebate/?p=1942> Acesso em: 11 nov. 2019

MARGIS, R.; PICON, P.; COSNER, A. F.; SILVEIRA, R. O. Relação entre estressores, estresse e ansiedade. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 25, Supl. 1, p. 65-74, 2003. Disponível em: http://dx.doi.org/10. 1590/S0101-81082003000400008. Acesso em 10 nov. 2019.

MATSUZAKI, H.; SHIMIZU, Y.; IWATA, N.; KAMIUCHI, S.; SUZUKI, F.; IIZUKA, H.; OKAZAKI, M. Antidepressant-like effects of a water-soluble extract from the culture medium of *Ganoderma lucidum* mycelia in rats. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 13, n. 1, p. 370, 2013. Disponível em: DOI 10.1186/1472-6882-13-370. Acesso em: 09 abr. 2019.

MILLER, A. H.; MALETIC, V.; RAISON, C. L. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. **Biological Psychiatry**, v. 65, n. 9, p. 732–741, 2008. Disponível em: DOI 10.1016/j.biopsych.2008.11.029. Acesso em: 09 nov. 2019.

MINETT, T.; CLASSEY, J.; MATTHEWS, F. E.; FAHRENHOLD, M. TAGA, M.; BOCHE, D. Microglial immunophenotype in dementia with Alzheimer's pathology. **Journal of Neuroinflammation**, v. 13, n. 1, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0601-z>. Acesso em: 23 out. 2019.

MINISTERIO DA SAÚDE. Blog da saúde, 2014. Disponível em: < http://www.blog.saude.gov.br/index.php/34589-doenca-de-parkinson> Acesso em: 10 nov. 2019.

MONTENEGRO, G. A. O Uso de psicotrópicos na América pré-colombiana a partir de uma perspectiva religiosa. **Ameríndia**, v. 2, n. 2, 2006. Disponível em: <https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt =0%2C5&q=ritua is+religiosos+cogumelos&btnG=>. Acesso em 06 nov. 2019.

MOORE A. H.; O'BANION M. K. Neuroinflammation and anti-inflammatory therapy for Alzheimer's disease. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, n. 12, 1627-1656, 2002. Disponível em: https://www.ncbi.n lm.nih.gov/pubmed /12453679. Acesso em: 28 out. 2019.

MORI K.; OBARA Y.; HIROTA M.; AZUMI Y.; KINUGASA S.; INATOMI S.; NAKAHATA N. Nerve growth factor-inducing activity of *Hericium erinaceus* in 1321N1 human astrocytoma cells. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 31, p. 1727-1732, 2008. Disponível em: DOI 10.1248/bpb.31.1727. Acesso em: 02 out. 2018.

MOROZOV, A. V. *et al*. Interplay between recombinant Hsp70 and proteasomes: proteasome activity modulation and ubiquitin-independent cleavage of Hsp70. **Cell Stress and Chaperones**, v. 22, n. 5, p. 687-697, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC557 3687/> Acesso em: 26 out. 2018.

MULLER, J. E.; KOEN, L.; SEEDAT, S., STEIN, D. J. **Social Anxiety Disorder. CNS Drugs,** *v.* 19, n. 5, p. 377–391, 2005. Disponível em: doi 10.2165/00023210-200519050-00002. Acesso em: 10 nov 2019.

MYCOBANK. Disponível em: <www.mycobank.org> Acesso em: 29 out. 2019.

NAGANO, M.; SHIMIZU, K.; KONDO, R.; HAYASHI, C.; SATO, D.; KITAGAWA, K..; OHNUKI, K. Reduction of depression and anxiety by 4 weeks Hericium erinaceus intake. **Biomedical Research**, v. *31, n.* 4, p. 231-237, 2010. Disponível em: DOI 10.2220/biomedres.31.231. Acesso em: 09 abr. 2019.

NAGY, J.; VERESS T. HPLC ANALYSIS OF HALLUCINOGENIC MUSHROOM ALKALOIDS (PSILOCIN AND PSILOCYBIN) APPLYING HYDROPHILIC INTERACTION CHROMATOGRAPHY (HILIC). **BUDAPEST: JOURNAL OF FORENSIC RESEARCH**, V. 7, P. 356, 2016. DISPONÍVEL EM: <HTTPS://DOI.ORG/10.41 72/2157-7145.1000356> ACESSO EM: 21 MAI. 2019.

PALACIOS, I.; LOZANO, M.; MORO, C.; D'ARRIGO, M.; ROSTAGNO, M.A.; MARTÍNEZ, J. A.; GARCÍALAFUENTE, A.; GUILLAMÓN, E.; VILLARES, A. Antioxidant properties of phenolic compounds occurring in edible mushrooms. Soria: **Elsevier**, v. 128, p. 674-678, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.03.085> Acesso em: 21 mai. 2019.

PEARSON, J. L.; BROWN, G. K. Suicide prevention in late life: directions of suicide for science and practice. **Clinical and Psychological Review**, v. 20, n. 6, p. 685-705, 2000. Disponível em: DOI10.1016/s0272-7358(99)00066-5. Acesso em 10 nov. 2019.

PELUSO, M. A. M.; ANDRADE, L. H. S. G. Physical activity and mental health: the association between exercise and mood. São Paulo: **Clinics**, v. 60, n. 1, p. 61-70, 2005. Disponível em http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322005000100012. Acesso em: 06 nov. 2019.

QIN, G.-F.; ZHAO, J.; KORHONEN, K. A study on intersterility groups of *Armillaria* in China. **Mycologia**, v. 99, n. 3, p. 430–441, 2007. Disponível em: DOI 10.3852/mycologia.99.3.430. Acesso em: 03 Dez. 2019.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; Ritter, J. M.; Moore, P. K. Farmacologia, 5ª ed., **Elsevier**: Rio de Janeiro, 2003.

REN, Z.; WANG, C.; WANG, T.; DING, H.; ZHOU, M.; YANG, N.; CHAN, P. *Ganoderma lucidum* extract ameliorates MPTP-induced parkinsonism and protects dopaminergic neurons from oxidative stress via regulating mitochondrial function, autophagy, and apoptosis**. Acta Pharmacologica Sinica**, v. 40, n. 4, p. 441-450, 2018. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29991712> Acesso em: 25 out. 2019.

RIZZO, D. M.; WHITING, E. C.; ELKINS, R. B. Spatial Distribution of *Armillaria mellea* in Pear Orchards. **Plant Disease**, v. 82, n. 11, p. 1226–1231, 1998. Disponível em: DOI 10.1094/pdis.1998.82.11.1226. Acesso em: 03 Dez. 2019.

ROBERSON, E. D.; MUCKE, L. 100 Years and Counting: Prospects for Defeating Alzheimer's Disease. **Science**, v. 314, p. 781-784, 2006. Disponível em: DOI 10.1126/science.1132813. Acesso em: 29 mar. 2019.

ROMANO, M. C.; DOAN, H. K.; POPPENGA, R. H.; FILIGENZI, M. S.; BRYANT, U. K.; GASKILL, C. L. Fatal *Amanita muscaria* poisoning in a dog confirmed by PCR identification of mushrooms. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, 2019. Disponível em: DOI 10.1177/104063 8719842897. Acesso em: 04 Dez. 2019.

ROSEMAN, L.; DEMETRIOU, L.; WALL, M. B., NUTT, D. J.; CARHART-HARRIS, R. L. Increased amygdala responses to emotional faces after psilocybin for treatment-resistant depression. **Neuropharmacology**, 2017. Disponível em: doi:10.1016/j.neuropharm.2017.12.041. Acesso em: 06 nov. 2019.

ROSSI, P.; CESARONI, V.; BRANDALISE, F.; OCCHINEGRO, A.; RATTO, D.; PERRUCCI, F.; LANAIA, V.; GIROMETTA, C.; ORRÙ, G.; SAVINO, E. Dietary supplementation of lion's mane medicinal mushroom, Hericium erinaceus

(agaricomycetes), and spatial memory in wild-type mice. **International Journal of Medicinal Mushrooms**, v. 20, p. 485-494, 2018. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29953363> . Acesso em: 08 nov. 2018.

RYU, S.; KIM, H. G.; KIM, J. Y.; KIM, S. Y.; CHO, K.-O. Hericium erinaceus Extract Reduces Anxiety and Depressive Behaviors by Promoting Hippocampal Neurogenesis in the Adult Mouse Brain. **Journal of Medicinal Food**, v. 21, n. 2, p. 174–180 2018. Disponível em: DOI 10.1089/jmf.2017.4006. Acesso em 04 dez. 2018.

SAIJO, K.; GLASS, C. K**. Microglial cell origin and phenotypes in health and disease. Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 11, p. 775, 2011. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/glia.22423> Acesso em: 13 nov. 2019.

SANMEE, R. et al. Studies on Amanita (Basidiomycetes: Amanitaceae) in Northern Thailand. **Fungal Divers**, v. 32, p. 97-123, 2008. Disponível em: <http://chm-thai.onep.go.th/chm/data_province/Chiangmai/DATA/PROFESSOR /Saisamorn/2008-Sanmee%20et%20al%20%20Amanita.pdf> Acesso em: 04 Dez. 2019.

SANTOS, A. F.; SANTOS, L. A.; MELO, D. O.; ALVES JUNIOR, A. Estresse e estratégias de enfrentamento em pacientes que serão submetidos à cirurgia de colecistectomia. Curitiba: **Interação em Psicologia**, v. 10, n. 1, p. 63-73, 2006. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/index.php/psicologia/a rticle/viewFile /5772/4208> Acesso em: 12 nov. 2019.

SAWADA, M.,; IMAMURA, K. NAGATSU, T. Role of cytokines in inflammatory process in Parkinson’s disease. In: Parkinson’s Disease and Related Disorders. **Springer Vienna**, v. 70, p. 373-381, 2006. Disponível em: 10.1007/978-3-211-45295-0_57. Acesso em: 09 abr. 2019.

SCHWARTZ, Michal. Macrophages and microglia in central nervous system injury: are they helpful or harmful?. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 23, n. 4, p. 385-394, 2003. Disponível em:

<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1097/01.WCB.0000061881.75234 .5E> Acesso em: 11 nov. 2019.

SHIBATA, C. Q. R.; DEMIATE, I. M. Cultivo e análise da composição química do cogumelo do sol (*Agaricus blazei murril*). Universidade Estadual de Ponta Grossa. Ciências Biológicas e da Saúde, **Ponta Grossa**, v. 9, n. 2, p. 21- 32, 2003. Disponível em: <http://ri.uepg. br:8080/ riuepg/bitstre am/handle/123456789/583/ARTIGOCultivoAnaliseComposi%C3%A7%C3%A3.pdf?s equence1> Acesso em: 06 nov 2019.

SILVA, A. C.; JORGE, N. Cogumelos: compostos bioativos e propriedades antioxidantes. **Unopar Cientifica**, v. 3, n. 1, p. 58-65, 2013. Disponível em: >https://repositorio.unesp.br/bitstream/ handle/11449/122388/ISSN1517-2570-2011-13-375-384.pdf?sequence=1> Acesso em: 06 nov. 2019.

SINGH, R.; DHINGRA, G. S.; SHRI, R. Evaluation of antianxiety potential of four Ganoderma (Agaricomycetes) species from India in mice. International **Journal of Medicinal Mushrooms**, v. 18, n. 11, p. 991-998, 2016. Disponível em: DOI 10.1615/IntJMedMushrooms.v18.i11.40. Acesso em: 09 abr. 2019.

SINICO, A.; WINTER, L. L. **Ansiedade na Performance Musical: definições, causas, sintomas, estratégias e tratamentos.** Revista do conservatório de música, n. 5, 2012. Disponível em: <https://scholar.google.com.br/scho lar?q=SINICO+et+al.,+2012&hl=pt-BR&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholart> Acesso em: 14 nov. 2019.

SOBIOLOGIA. Disponível em: <https://www.sobiologia.com.br/conteudos/ FisiologiaAnimal/nervoso15.php> . Acesso em: 10 nov. 2019.

SOCALA, K.; NIEOCZYM, D.; GRZYWNOWICZ, K.; STEFANIUK, D.; WLAZ, P. Evaluation of anticonvulsant, antidepressant-, and anxiolytic-like effects of an aqueous extract from cultured mycelia of the Lingzhi or Reishi medicinal mushroom *Ganoderma lucidum* (Higher Basidiomycetes) in mice. **International Journal of**

Medicinal Mushrooms, v. 17, n. 3, p. 209-218 2015. Disponível em: DOI 10.1615/intjmedmushrooms.v17.i3.10. Acesso em: 04 ago. 2018.

SONG, J.; XING, G.; CAO, J.; TENG, L.; LI, C.; MENG, Q.;TENG, L. Investigation of the antidepressant effects of exopolysaccharides obtained from Marasmius androsaceus fermentation in a mouse model. **Molecular Medicine Reports**, V.*13, n.* 1, p. 939-946, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4584. Acesso em: 22 set. 2018.

SOUZA, C. F. M. *et al*. A Doença de Parkinson e o Processo de Envelhecimento Motor: Uma Revisão de Literatura. São Paulo: **Revista Neurociências**, v. 19, n. 4, p. 718-723. 2011. Disponível em: http://revistaneurociencias.com.br/edicoes/2011/RN1904/revisao%2019%2004/570%20revisao.pdf. Acesso em: 11 nov. 2019.

SPERANDEO, M. L. A. **Evocação da memória aversiva: Participação do receptor NMDA e análise da ativação de ZENK no hipocampo**. Orientador: Drª Elenice Aparecida de Moraes Ferrari. 2005. 91 f. TCC (mestrado) – Curso de Biologia Funcional e Molecular da Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2005. Disponível em: <http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/314122/1/Sperandeo_MariaLuizaAntunes_M.pdf> Acesso em: 11 nov. 2019.

TAKAHASHI, R. H.; MILNER, T. A.; LI, F.; NAM, E. E.; EDGAR, M. A.; YAMAGUCHI, H.; GOURAS, G. K. Intraneuronal Alzheimer Aβ42 Accumulates in Multivesicular Bodies and Is Associated with Synaptic Pathology. **The American Journal of Pathology**, v. 161, n. 5, p. 1869–1879, 2002. Disponível em: DOI 10.1016/s0002-9440(10)64 463-x . Acesso em 27 out. 2018.

TATTON, N. A. Increased Caspase 3 and Bax Immunoreactivity Accompany Nuclear GAPDH Translocation and Neuronal Apoptosis in Parkinson's Disease. **Experimental Neurology**, v. 166, n. 1, p. 29–43, 2000. Disponível em: DOI 10.1006/exnr.2000.7489. Acesso em 12 nov. 2019.

TEIXEIRA, J. B.; SOUZA JUNIOR, P. R. B. H. J.; THEME FILHA, M. M. Mortality from Alzheimer's disease in Brazil, 2000-2009. **Cadernos de Saúde**

Pública, v.31, n. 4, p.850–860, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v31n4/pt_0102-311X-csp-31-04-00850.pdf>. Acesso em: 25 dez. 2018.

TEIVE H. A. G. Etiopatogenia da Doença de Parkinson. Curitiba: **Revista Neurociencias**, v. 13, n. 4, p. 201-214. 2005. Disponível em: <http://revistaneurociencias.com.br/ edicoes/2005/RN%2013%2004/Pages%20from%20RN%2013%2004-6.pdf> Acesso em: 30 ago. 2018.

TENG, C. T.; HUMES, E. DE C.; DEMETRIO, F. N. Depressão e comorbidades clínicas. São Paulo: Archives of Clinical Psychiatry, v. 32, n. 3, p.149–159, 2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-60832005000 300007> Acesso em: 01 set. 2018.

TERRY, ALVIN V.; BUCCAFUSCO, JERRY J. The **cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: recent challenges and their implications for novel drug development.** Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, v. 306, n. 3, p. 821-827, 2003. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/657c/f7be992ec7ea46715cc730586b4dc5389d7e.pdf> Acesso em: 12 nov. 2019.

TOGNON, R.; NUNES, N., S.; CASTRO F. A. Desregulação da apoptose em neoplasias mieloproliferativas crônicas. São Paulo: **Einstein**, v. 11, n. 4, p. 540-544, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/eins/v11n4/25.pdf> Acesso em: 14 nov. 2019.

TROVATO, A.; SIRACUSA, R.; DI PAOLA, R.; SCUTO, M.; ONTARIO, M. L.; BUA, O.; CALABRESE, V. Redox modulation of cellular stress response and lipoxin A4 expression by Hericium Erinaceus in rat brain: relevance to Alzheimer’s disease pathogenesis. **Immunity & Ageing**, v. 13, n. 1, 2016. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27398086> Acesso em: 12 mar. 2019.

TRUJILLO, CLEBER A. et al. Novel perspectives of neural stem cell differentiation: from neurotransmitters to therapeutics**.** Cytometry Part A: **The Journal of the International Society for Advancement of Cytometry**, v. 75, n. 1, p. 38-53, 2009. Disponível em: <https://onlinelibr ary.wiley .com/doi/pdf/10.100 2/cyto.a.20666> Acesso em 13 nov. 2019.

VAN GIAU, V.; BAGYINSZKY, E.; AN, S. S.; KIM S. Y. Role of apolipoprotein E in neurodegenerative diseases. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 11, p. 1723, 2015. Disponível em: DOI 10.2147/NDT.S84266. Acesso em: 11 nov. 2019.

VARGAS-ISLA R.; ISHIKAWA N. K.; PY-DANIEL V. Contribuições Etnomicológicas dos Povos Indígenas da Amazônia. **Biota Amazônia**: Macapá, v. 3, n. 1, p. 58-65, 2013. Disponível em: <http: //dx.doi.org/10.18561 /2179-5746/biotaamazonia.v3n1p58-65> Acesso em: 06 nov. 2019.

WANG, G.; WANG, L.; WANG, C.; QIN, L. Spore powder of Ganoderma lucidum for the treatment of Alzheimer disease. **Medicine**, v. 97, n. 19, p. e0636, 2018. Disponível em: 10.1097/MD.0000000000010636. Acesso em: 01 set. 2018.

YAMAÇ, M.; BILGILI, F. Antimicrobial Activities of Fruit Bodies and/or Mycelial Cultures of Some Mushroom Isolates. **Pharmaceutical Biology**, v, 44, n. 9, p. 660–667, 2006. Disponível em: DOI 10.1080/13880200601006897. Acesso em: 03 Dez. 2019.

YAO, W., ZHANG, J. C., DONG, C., ZHUANG, C., HIROTA, S., INANAGA, K., & HASHIMOTO, K. **Effects of amycenone on serum levels of tumor necrosis factor-α, interleukin-10, and depression-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration.** Pharmacology Biochemistry and Behavior, v. 136, p. 7-12, 2015. Disponível em: https://www.ncbi. nlm.nih.gov/pubmed/26150007. Acesso em: 16 abr. 2019.

YEHUDA, RACHEL; HALLIGAN, SARAH L.; BIERER, LINDA M. Cortisol levels in adult offspring of Holocaust survivors: relation to PTSD symptom severity in the parent and child. **Psychoneuroendocrinology**, v. 27, n. 1-2, p. 171-180, 2002. Disponível em: <https://s3. amazonaws. com/academia.edu.

documents/42491089/Cortisol_levels_in_adult_offspring_of_Ho20160209-6627-ctasry.pdf?response-content-disposition=inline%3B%20file nam e%3D Cortiso levels_in_adult_offspring_of_Ho .pdf&X-Amz-Algorithm=AWS4-HMAC-SHA2 56&X-Amz-Credential=AKIAIW OWYYGZ2Y53UL 3ª %2F20191115%2Fus-east-1%2Fs3%2Faws4reque st&X-Amz-Date=20191115T150604Z&X-Amz-Expires=3600&X-Amz-SignedHeaders=host&X-Amz-Signature=ba6 9eab2cad6 0e9fd5269dde36cf004cb4a68f46f3eccbf7e109a21043abf974> Acesso em: 08 out. 2019.

YONG, T.; CHEN, S.; XIE, Y.; CHEN, D.; SU, J.; SHUAI, O.; LIANG, D. Hypouricemic Effects of *Armillaria mellea* on Hyperuricemic Mice Regulated through OAT1 and CNT2. **The American Journal of Chinese Medicine**, v. 46, n. 03, p. 585–599, 2018. Disponível em: DOI 10.1142/s0192415x18500301. Acesso em: 03 Dez. 2019.

ZAHN, R.; MOLL, J.; PAIVA, M.; GARRIDO, G.; KRUEGER, F.; HUEY, E.D.; GRAFMAN, J. The neural basis of human social values: evidence from functional MRI. **Cerebral Cortex**, v. 19, p. 276-283, 2009. Disponível em: doi: 10.1093/cercor/bhn080. Acesso em: 30 out. 2018.

ZERAIK, M. L.; YARIWAKE, J. H. QUANTIFICATION OF ISOORIENTIN AND TOTAL FLAVONOIDS IN PASSIFLORA EDULIS FRUIT PULP BY HPLC-UV/DAD. **MICROCHEMICAL JOURNAL**, V. 96, N. 1, P. 86–91, 2010. DISPONÍVEL EM: DOI 10.1016/J. MICROC.20 10.02.003. ACESSO EM: 23 SET. 2019.

ZERVAKIS G.; PHILIPPOUSSIS A.; LOANNIDOU S.; DIAMANTOPOULOU P. Mycelium growth kinetics and optimal temperature conditions for the cultivation of edible mushroom species on lignocellulosic substrates. **Folia Microbiológica**, v. 46, p. 231-234, 2001. Disponível em: <https://www.academia.edu/10763962/Mycelium_growth_kinetics_and_optimal_temperature_conditions_for_the_cultivation_of_edible_mushroom_species_on_lignocellulosic_substrates> Acesso em: 29 out. 2019.

ZHANG, J.; AN, S.; HU, W.; TENG, M.; WANG, X.; QU, Y.; WANG, D. The Neuroprotective Properties of Hericium erinaceus in Glutamate-Damaged Differentiated PC12 Cells and an Alzheimer's Disease Mouse Model. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 11, 1810, 2016.

ZHANG, R.; XU, S.; CAI, Y.; ZHOU, M.; ZUO, X.; CHAN, P. **Ganoderma lucidum Protects Dopaminergic Neuron Degeneration through Inhibition of Microglial Activation.** Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, p. 1–9, 2011.

ZHU, Y.; DING, X.; WANG, M.; HOU, Y.; HOU, W.; YUE, C. Structure and antioxidant activity of a novel polysaccharide derived from *Amanita caesarea*. **Molecular Medicine Reports**, v. 14, n. 4, p. 3947–3954, 2016. Disponível em: DOI 10.3892/mmr.2016.5693. Acesso em: 04 Dez. 2019.

ZIMMERMANN, K. C.; GREEN, D. R. How cells die: Apoptosis pathways. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.108, n. 4, S99–S103, 2001. Disponível em: 10.1067/mai.2001.117819. Acesso em: 31 ago. 2018.