

AVALIAÇÃO PRÉ-CLÍNICA DAS ALTERAÇÕES NEUROCOMPORTAMENTAIS, NA BIOQUÍMICA OXIDATIVA E HEMATOLÓGICAS DE GANODERMA LUCIDUM

Claudia Marques Santa Rosa Malcher¹; Cristiane do Socorro Ferraz Maia²; Marta Chagas Monteiro²; Carolina Heitmann Mares Azevedo²; Diandra Araújo da Luz¹

¹Mestrado, ²Doutorado
Universidade Federal do Pará (UFPA)
claudiaufpa@yahoo.com.br

Introdução: O cogumelo *Ganoderma lucidum* é tradicionalmente conhecido pelo seu efeito tranquilizante e também por suas propriedades antioxidantes. Ele foi utilizado primeiramente na China por monges taoístas, que, de forma lendária, buscavam obter a calma para melhorar as práticas meditativas, e assim alcançar uma vida longa e saudável. Apontando dessa forma, já nos primeiros relatos de seu uso que sugere uma ação sedativa no sistema nervoso central (SNC). Assim, apesar das práticas que cercam o consumo deste fungo há mais de 4000 anos conceberem ao mesmo até hoje a fama e o respeito, que o citam popularmente como “cogumelo da imortalidade”, ainda se fazem necessários mais estudos sobre os seus efeitos tóxicos a fim de oferecer uma maior segurança de seu uso. Sua ampla disponibilidade pode ser encontrada em chás, bebidas alcoólicas, cápsulas, pós, tinturas e injetáveis e por tratar-se de produto natural à população têm uma tendência em acreditar na isenção de possíveis efeitos tóxicos ou adversos deste fungo, o que torna este estudo um diferencial pois bem poucos trabalhos têm realizado essa abordagem (BISHOP et al. 2015) **Objetivos:** Assim, o objetivo deste trabalho foi investigar os efeitos tóxicos avaliando os parâmetros neurocomportamentais, hematológicos e bioquímicos, em ratas adultas, expostas a uma única dose do extrato aquoso deste fungo (EAGL), nas doses de 2000 e 5000mg/kg, via oral, por gavagem **Métodos:** Para tal, ratos Wistar (n=40) fêmeas com peso 145,8-189,5g (169,9±13,51) foram obtidos no biotério do Instituto de Ciências Biológicas e encaminhados para o biotério da Faculdade de Farmácia, ambos da UFPA, onde foram mantidos em uma sala de manutenção em condições padronizadas de temperatura (25°C), exaustão, ciclo de luz claro/escuro de 12 horas (claro de 7:00- 19:00 horas), água e comida ad libitum e mantidas em caixas próprias em grupos de 5 animais para evitar o estresse pelo isolamento. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Animais da UFPA, sob parecer CEPAE 09-2015. No dia da execução dos experimentos, os animais foram conduzidos até o Laboratório de Farmacologia da Inflamação e do Comportamento (LAFICO) e divididos em 6 grupos (n=5-8 por grupo), sendo 2 grupos controle que receberam água destilada, e 2 grupos teste para as doses orais de 2000 e de 5000 mg/Kg do extrato liofilizado do fungo cedido pelo Departamento de Engenharia de Alimentos do Paraná. Os animais foram acompanhados em 2 períodos de avaliação, sendo o primeiro (t1) e o décimo quarto dia (t14) dia após a administração. As doses do extrato aquoso de *Ganoderma Lucidum* (EAGL) foram escolhidas por serem as utilizadas na legislação brasileira e internacional, na classificação das substâncias em sua toxicidade, assim estabelecendo uma maior segurança para a saúde humana. As avaliações realizadas foram a observação comportamental registrada por testes de domínios comportamentais específicos (estado consciente, disposição geral, atividade e coordenação do sistema motor, reflexos e atividades sobre o SNC e sistema nervoso autônomo) em formato de “screening”. Após a análise comportamental, os animais foram submetidos à coleta de sangue. As amostras sanguíneas foram obtidas por punção cardíaca, para separação de soro e sangue total seguida da realização das análises de bioquímica oxidativa de óxido nítrico (NO), capacidade antioxidante total (TEAC) e malondialdeído (MDA), bem como

sua relação TEAC/MDA. Assim, através destas análises foi possível caracterizar seu balanço oxidativo e comparar, estes dados, com as alterações hematológicas que estivessem ocorrendo por intermédio da avaliação da contagem diferencial de leucócitos

Resultados e Discussão: Os resultados sugeriram neurotoxicidade, identificada pelos sinais de sedação e tremores, assim como alterações bioquímicas no estresse oxidativo e possível alteração imunológica caracterizada pela neutropenia. A SEDAÇÃO foi demonstrada pela letargia e ptose palpebral nos animais logo após a administração do extrato, mantendo essa alteração ainda após 2 h de sua administração. Aliado a isso, ocorreu a diminuição dos padrões de autolimpeza (“grooming”) e exploração vertical ao levantar a cabeça e patas dianteiras (“rearing”), reforçando o efeito sedativo do EAGL. O provável mecanismo envolvido para isso sugere o estímulo da via inibitória gabaérgica, que é a principal via inibitória do SNC. De acordo com Chu et al. (2007) a via gabaérgica em receptores benzodiazepínicos foi responsável pela indução do sono ocasionada em ratos, pela ingestão de 80 e 120 mg/kg de EAGL, em 3 dias. Da mesma forma, Cui et al. (2012) utilizando em ratos, sob o uso intragástrico de EAGL em 80 mg/kg em 1 dia, identificou o aumento do fator de necrose tumoral alfa (TNF α), que é conhecido por ser a principal citocina na regulação do sono, apontando assim através do efeito sedativo hipnótico observado em seu estudo, a ação como agente tranquilizante para o tratamento de insônia por este fungo. Nossos estudos também sugeriram a presença de SÍNDROME SEROTONINÉRGICA, relacionada pela observação de tremores nos animais, o que é um sinal comum no uso em excesso de substâncias com ação antidepressiva (VOLPI-ABADIE; KAYE; KAYE, 2013); isto considerando que em nosso trabalho foram utilizadas altas doses do extrato e que o mesmo possui características antidepressivas em vários estudos científicos. Além disso, nosso estudo revela tanto para as doses de 2000 e 5000mg/Kg (t1, t14), a ocorrência concomitante de ESTRESSE OXIDATIVO e NEUTROPENIA. A partir daí, formulou-se a hipótese da relação do estresse oxidativo possivelmente pela via nitrérgica, verificado pelo aumento do constituinte desta via NO, e a indução à reação de neutrófilos, seguido então de perda destas células, o que foi constatado pelo aumento do marcador de peroxidação lipídica (MDA). Tais correlações estão de acordo com os estudos de Gill e Rieder (2008), que alertam para o potencial de toxicidade deste fungo em altas doses, em estudos in vitro, quando utilizados em grupos de risco como crianças com câncer, ocasionando prejuízo imunológico. Tal estudo demonstrou que os extratos de *G. lucidum* têm o potencial de causar toxicidade em níveis mais elevados do que as concentrações requeridas para efeitos de estimulação, produzindo em crianças com câncer in vitro uma redução significativa na viabilidade da linhagem de células B

Conclusão: Com estes resultados conclui-se que apesar de que em doses terapêuticas o EAGL apresenta ação antioxidante, quando de sua ingestão em doses elevadas em nosso trabalho, mostrou-se capaz de induzir o dano oxidativo no plasma, mesmo em dose única, apresentando sedação e possível síndrome serotoninérgica, além de toxicidade hematológica, levando à neutropenia e sua consequente repercussão no sistema imunológico. Logo, apesar de ser classificado como de baixa toxicidade, isso não exclui seus efeitos tóxicos como delineado em nosso estudo. Portanto, seu uso requer precaução principalmente em altas doses, ou ainda e em situações que possam envolver grupos de risco e/ou com comorbidades, que são os mais sujeitos à estresse oxidativo, e em caso de possíveis interações com substâncias que possam potencializar seus efeitos sedativos como medicamentos benzodiazepínicos. Assim, o uso deste fungo requer cuidado na sua ingestão.

Descritores: *Ganoderma lucidum*; neurotoxicidade; imunotoxicidade.

Referências:

1. Bishop KS, Kao CH, Xu Y, Glucina MP, Paterson RR, Ferguson LR. From 2000 years of *Ganoderma lucidum* to recent developments in nutraceuticals. *Phytochemistry*. 2015;114:56-65
2. CHU, Q. P. et al. (2007), Extract of *Ganoderma lucidum* Potentiates Pentobarbital-Induced Sleep via a GABAergic Mechanism. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 86, 693-698
3. CUI, X. et al. Extract of *Ganoderma lucidum* prolongs sleep time in rats. *Journal of ethnopharmacology*, 2012; 139(3): 796-800
4. GILL, S.K., RIEDER, M.J., 2008. Toxicity of a traditional Chinese medicine, *Ganoderma lucidum*, in children with cancer. *Can.J.Clin.Pharmacol.* 15, e275-e285
5. VOLPI-ABADIE, J.; KAYE, A. M.; KAYE, A. D. (2013). Serotonin Syndrome. *The Ochsner Journal*, 13(4), 533–540