UNIVERSIDADE CESUMAR - UNICESUMAR
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

POTENCIAL APLICAÇÃO DE β-GLUCANOS DE *Pleurotus ostreatoroseus* POR MEIO DE NANOPARTÍCULAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

ANA SARAH ARANA GONÇALVES
RHAIRA FERNANDA AYOUB CASALVARA

MARINGÁ – PR
2020

Ana Sarah Arana Gonçalves
Rhaira Fernanda Ayoub Casalvara

POTENCIAL APLICAÇÃO DE β-GLUCANOS DE *Pleurotus ostreatoroseus* POR MEIO DE NANOPARTÍCULAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Artigo apresentado ao curso de graduação em Biomedicina da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de bacharela em Biomedicina, sob a orientação da Prof. Dra. Marcela Funaki dos Reis.

MARINGÁ – PR
2020

FOLHA DE APROVAÇÃO

Ana Sarah Arana Gonçalves

Rhaira Fernanda Ayoub Casalvara

POTENCIAL APLICAÇÃO DE β-GLUCANOS DE *Pleurotus ostreatoroseus* POR MEIO DE NANOPARTÍCULAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Artigo apresentado ao curso de graduação em Biomedicina da UniCesumar – Centro Universitário de Maringá como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em Biomedicina, sob a orientação do Prof. Dra. Marcela Funaki dos Reis.

Aprovado em: 16 de novembro de 2020.

BANCA EXAMINADORA

_____ Dra. Marcela Funaki dos Reis - Unicesumar

_____ Dra. Renata Sespede Mazia Oliveira Lima - Unicesumar

_____ Msc. Lúcia Regina Perego Grupo - Unicesumar

POTENCIAL APLICAÇÃO DE β-GLUCANOS DE *Pleurotus ostreatoroseus* POR MEIO DE NANOPARTÍCULAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Ana Sarah Arana Gonçalves, Rhaira Fernanda Ayoub Casalvara, Marcela Funaki dos Reis.

RESUMO

O cogumelo *Pleurotus ostreatoroseus* é uma espécie nativa, conhecido popularmente como shimeji rosa. Apresenta relevância no cenário atual, podendo contribuir no desenvolvimento sustentável de alimentos funcionais e de novos medicamentos. A caracterização química e a bioatividade dessa espécie de basidiomiceto apontam que seus polissacarídeos, os β-glucanos, apresentam efeitos no sistema imunológico, atuando como imunomoduladores e antimutagênicos. À vista disso, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica descrevendo a composição medicinal da substância bioativa β-glucano, isolado do cogumelo da espécie *P. ostreatoroseus*, discutindo possíveis aplicações a partir dos avanços científicos, com utilização de nanopartículas na prevenção e tratamento de algumas doenças. Para tanto, foi feita uma varredura acerca dos efeitos biológicos dos β-glucanos, e do uso da nanotecnologia para otimizar as aplicações em sistemas biológicos. Com isso, constatou-se que os glucanos são promissores na função de carreadores de outras nanopartículas, pois são utilizados como agentes redutores e estabilizadores de íons metálicos. As formulações de nanopartículas, quando encapsuladas, facilitam a absorção nos tecidos de entrega, em razão de sua escala nanoscópica. Portanto, foram abordados nesta revisão bibliográfica, os diferentes mecanismos de atuação dos β-glucanos do basidiomiceto e sua possível aplicação no organismo, revelando a viabilidade de encapsulá-los. Com efeito final, busca-se atestar as recomendações sobre a segurança e/ou riscos associados ao seu consumo *in vivo*, ao passo que, sejam elucidadas suas características nutracêuticas.

Palavras-chave: Polissacarídeos fúngicos. Antimutagênicos. Nanotecnologia.

POTENTIAL APPLICATION OF β-GLUCANS OF *Pleurotus ostreatoroseus* THROUGH NANOPARTICLES: LITERATURE REVIEW ABSTRACT

Ana Sarah Arana Gonçalves, Rhaira Fernanda Ayoub Casalvara, Marcela Funaki dos Reis.

ABSTRACT

The Pleurotus ostreatoroseus mushroom is a native species, popularly knowm as pink shimeji. Marketed worldwide, they have great relevance in the current scenario, being able to contribute in the sustainable development of functional foods and new medcines. The chemical characterization and bioactivity of this species of basidiomycete showed that its βglucan polysaccharides, presente effects on the imune system acting as immunomodulators and antimutagenics. Thus, the current bibliographic review was carried out in order to discuss the possible applications of this polysaccharide in disease treatments and preventions. Therefore, a scan about biological effects of β-glucans as well the use of nanotechnology to optimize applications in biological systems have been made, noting that glucans are relevant in order to function as nanoparticles carriers, due to being used as reducing adents and stabilizing metal ions. Nanoparticle formulations when encapsulated facilitate absorption in the delivery tissues, due to their nanoscopic scale. Thus, the dofferent mechanisms of βglucans of the basidiomycete and their possible application in the body were addressed in this bibliographic review, showing that it is possible to encapsulate it. However, it is important to certify the recommendations onsafety and/or risks associated with its in vivo consumption while elucidating its nutraceutical characteristics.

Palavras-chave: Fungal polysaccharides. Antimutagenics. Nanotechnology.

1. INTRODUÇÃO

Os cogumelos são macrofungos classificados como basidiomicetos no Reino Fungi [1]. Ao longo dos séculos, diversas espécies são utilizadas na culinária e na medicina oriental, sendo conhecidas, atualmente, cerca de 2.000 espécies de cogumelos comestíveis, no entanto, são cultivadas comercialmente apenas 25 espécies desses basidiomicetos [2, 3].

Tratam-se de alimentos de elevada qualidade nutricional, com alto teor de proteínas, fibras, minerais e vitaminas, apresentando baixo teor de gordura e alta proporção de ácidos graxos poli-insaturados que podem beneficiar a saúde humana e a aptidão física[2]. Nesse contexto, as espécies comestíveis, como o champignon de Paris (*Agaricus bisporus*),o shiitake (*Lentinula edodes*) e o shimeji (*Pleurotus spp.*), são altamente nutritivas, sendo consideradas fontes alternativas de proteínas como as encontradas em ovos, leite e carne [4, 5].

As espécies do gênero *Pleurotus* ocupam 25% da produção mundial e no Brasil representam cerca de 16% do total de cogumelos produzidos *in natura* [6]. Apesar de ocuparem a segunda posição de produtividade no país, a acessibilidade continua muito restrita às regiões Sul e Sudeste, onde as condições climáticas favorecem o cultivo [7]. Após a disseminação para fins comerciais, sua popularidade aumentou principalmente pela função em atividades agrícolas, visto que favorecem à ecologia microbiana do solo [8].

O gênero *Pleurotus spp.* apresenta biomoléculas, como os compostos fenólicos, terpenos, esteroides e polissacarídeos, associadas às atividades potencializadoras, antibióticas[9], anticarcinogênicas[10], anti-inflamatórias[11], hipocolesterolêmicas[12] e hepatoprotetoras[13].

Associada aos aspectos nutricionais, a presença de biomoléculas com potencial medicinal desperta o interesse por esses cogumelos. Nesse sentido, a busca por cogumelos do gênero *Pleurotus spp.,* com possíveis efeitos biológicos, tem se intensificado. A composição química em manogalactanos, especialmente 3-O-metilado, manose, galactose e glicose presentes nos corpos de frutificação, é típica desse gênero [8].

No Brasil, a espécie *Pleurotus ostreatoroseus* é uma representante nativa da Floresta Atlântica, conhecida popularmente como shimeji rosa ou caetetuba [14]. No entanto, são poucos os estudos que buscaram caracterizar quimicamente e determinar os efeitos biológicos do *P. ostreatoroseus* [15]. Investigações recentes indicaram que os polissacarídeos extraídos desse gênero apresentam importantes substâncias bioativas com atividades biológicas mais

relatadas às antitumorais, imunológicas, anticoagulantes, hipoglicêmicas, antivirais, dentre outros efeitos benéficos ou terapêuticos sem toxicidade significativa [16].

No que diz respeito aos polissacarídeos, há um grande número extracelulares (EPS) e intracelulares (IPSs) com funções biológicas, principalmente aquelas que apresentam ligação β-glicosídica, sendo os β-glucanos capazes de estimular respostas do sistema imunológico [17]. Dados também confirmam os efeitos pró-inflamatórios nas células de imunidade inata, por meio da ação do β-1,6-glucano que estimula os macrófagos a secretarem quantidades significativas de TNF [18].

Somadas a isso, as formulações bioativas apresentam ao menos cinco carboidratos livres, quatro ácidos orgânicos, quatro compostos fenólicos e dois compostos tocoferóis.[19] Desse modo, os compostos bioativos isolados de interesse nos cogumelos são na maioria polissacarídeos, proteínas, ácidos graxos poli-insaturados, fibras dietéticas, minerais, cetoácidos, aminoácidos, vitaminas e pigmentos antioxidantes [20].

Uma possível aplicação desses compostos com atividades biológicas seria a partir de formulações com nanopartículas de interesse terapêutico, tais como β-glucanos. A aplicação da nanotecnologia na entrega da biomolécula com efeitos biológicos é amplamente promissora, podendo mudar drasticamente os parâmetros atuais da indústria farmacêutica e de biotecnologia. A tecnologia “nano” traz vantagens, como a entrega direcionada da droga de modo específico para a célula/tecido e a melhor aplicação de macromoléculas para locais intracelulares de ação [21].

Destaca-se que o cogumelo comestível da espécie *P. ostreatoroseus* tem grande relevância no cenário atual por contribuir com o desenvolvimento sustentável de alimentos funcionais e de novos medicamentos [19]. Além disso, as espécies pertencentes ao gênero *Pleurotus spp.* são altamente consumidas, devido à facilidade no cultivo e à alta taxa de crescimento e de frutificação de micélios, o que também as torna interessantes comercialmente [22]. Nesse sentido, é necessário avaliar novas aplicações de seus compostos para fins terapêuticos, sobretudo, no que tange à aplicação dos β-glucanos.

Combinando as biomoléculas isoladas desse basidiomiceto com a nanobiotecnologia, é possível trazer novas aplicações, uma vez que, os polissacarídeos apresentam várias atividades biológicas, como a antioxidante[23] e a anticarcinogênica[10], sendo a nanotecnologia promissora quanto à entrega efetiva desses compostos [21].

À vista disso, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica, a fim de descrever a composição medicinal da substância bioativa β-glucano isolado do cogumelo da espécie *P. ostreatoroseus*, discutindo-se, a partir dos avanços científicos, possíveis aplicações com utilização de nanopartículas na prevenção e tratamento de algumas doenças.

2. METODOLOGIA

Este estudo de cunho bibliográfico utilizou bases eletrônicas como Scielo, Web of Science, Redalyc, NCBI, ScienceDirect e PubMed para consultas sobre o tema. A revisão de literatura acerca do cogumelo *P. ostreatoroseus*, das atividades biológicas dos β-glucanos isolados e das inovações sobre as nanopartículas na área da biotecnologia, foi realizado utilizando-se palavras-chave como "*Pleurotus ostreatoroseus*", "β-glucans", "nanotechnology", ou combinando palavras-chave como "nanopartículas de β-glucanos".

Ao todo, foram selecionados 49 artigos para sustentar a síntese do tema abordado. Para tanto, os estudos foram escolhidos pelo título, posteriormente pelo resumo e, por último, pelo texto completo. Os textos selecionados foram avaliados criticamente e deles foram extraídos resultados que sustentaram a análise do trabalho.

Assim, como critérios de exclusão de artigos, foram excluídos os que correspondiam aos seguintes parâmetros: temas que abordavam o uso do cogumelo *P. ostreatoroseus* apenas na agricultura, utilização deste na formação de biomassas, efeitos biológicos de outros gêneros de cogumelos comestíveis, pesquisas sobre o polissacarídeo β-glucano presente em cereais e bactérias e a aplicação da nanotecnologia em áreas não farmacológicas e alimentícia. Também foram excluídas revisões narrativas, trabalhos com resultados redundantes e repetidos. Por fim, os artigos selecionados foram publicados dentro das últimas duas décadas, quando os interesses de estudo aumentaram, sendo escritos em inglês, espanhol ou português.

3. RESULTADOS

A pesquisa de Corrêa et al. [19] demonstrou que as formulações do *Pleurotus spp.* podem ser utilizadas para preparar dietas suplementadas com fins nutracêuticos. Nesta, a caracterização nutricional dos basidiomas, apontou a presença de gorduras, proteínas, carboidratos e fibra total. Já a caracterização química do basidioma e do micélio demonstrou a presença de açúcares livres, como frutose, manitol, sacarose, terhalose e melezitose. Em relação aos ácidos orgânicos, foram relatadas as presenças de ácido oxálico, ácido málico, ácido cítrico e ácido fumárico. Enquanto que, no que diz respeito aos compostos fenólicos, foram descritas as presenças de ácido p- hidroxibenzóico, ácido cis p- cumárico, ácido trans-p- cumárico e ácido cinâmico.

Esse mesmo estudo[19] ainda descreveu a eficácia de sua atividade antibacteriana e antifúngica, destacando-se na atividade contra a bactéria *Staphylococcus aureus* e os fungos *Trichoderma viride* e *Aspergillus fumigatus*. Já os testes da bioatividade, verificaram a atividade antioxidante, através da eliminação de DPPH e da inibição do clareamento de β-caroteno e no teste TBARS; e a atividade anti-inflamatória, verificada pela diminuição da produção de óxido nítrico.

Portanto, as formulações bioativas do gênero *Pleurotus* desempenham atividades antioxidantes, atividades anti-inflamatórias e antimicrobianas, podendo-se inferir que, tais respostas funcionais estão relacionadas aos compostos encontrados na caracterização química, incluindo os fenólicos, tocoferóis e os ácidos orgânicos. Ademais, a ausência de citotoxicidade em células hepáticas foi demonstrada no estudo *in vitro* para citotoxicidade humana, proposto por Gomes [24].

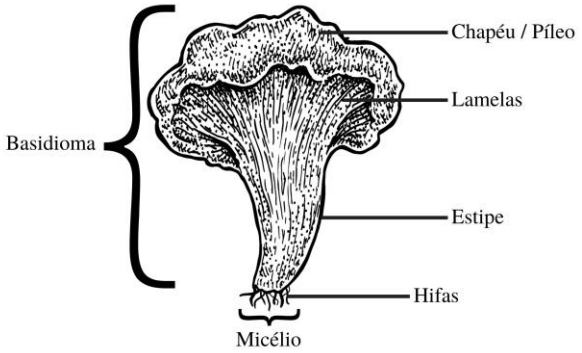
3.1. β-GLUCANOS E FUNÇÕES BIOLÓGICAS

Dentre os compostos descritos e avaliados nos basiomas de *P. ostreatoroseus*, têm-se os carboidratos. Esses polímeros naturais são produtos das ligações de monômeros que juntos formam macromoléculas denominadas polissacarídeos. Os polissacarídeos representam uma estrutura diversificada de macromoléculas de ampla ocorrência na natureza e podem desempenhar inúmeras funções nos sistemas orgânicos, devido a sua variabilidade

estrutural que permite a flexibilidade necessária em mecanismos regulatórios nas interações em organismos [25, 26, 27].

Os polissacarídeos encontrados nos basidiomas e micélios (Figura 1) apresentam-se como glucanos, que, por sua vez, são polissacarídeos compostos por unidades de glicose e se diferem por suas ligações, pois quando se trata de α-glucano, este é composto por amido e faz reserva energética, enquanto que os β-glucanos possuem funções estruturais, sendo esses, o de interesse neste estudo [28,29, 30].

Figura 1 - Representação do *P. ostreatoroseus.*



Fonte: Autoras.

As funções terapêuticas dos β-glucanos são dependentes de sua estrutura, origem, métodos de extração, isolamento e purificação. Os β-glucanos de cogumelos podem ser extraídos do basidioma ou ainda da cultura do micélio, por meio de métodos de extrações específicas, sendo as principais as realizadas por infusão e a extração etanólica [30, 31, 32].

O estudo de Smiderle et al.[33], realizado em ratos, por meio de manifestações clínicas de contorção muscular induzida por ácido acético, demonstrou que os glucanos extraídos de cogumelos do gênero *Pleurotus spp.* apresentam atividade anti-inflamatória e antinociceptiva, pois os β-glucanos alteram a resposta no hospedeiro, pelo aumento e/ou estímulo de resposta imune dos macrófagos, exibindo propriedades imunomoduladoras. Esses atuam, também, no sistema complemento, induzindo a migração dos leucócitos, que apresentam receptores de β-glucanos para o sítio infeccioso [31, 32].

Por atuarem como agentes imunomoduladores e anticancerígenos, reduzem o aparecimento e a expansão de células tumorais, aumentando a eficácia de tratamentos de

quimioterapia e radioterapia. Nesse contexto, pesquisas por métodos de extração de β-glucanos de cogumelos comestíveis aumentaram [28, 29].

Mas os estudos relatam diferentes formas de absorção dos β-glucanos [28,30,33]. Por via oral, são absorvidos pelo intestino, sendo reconhecidos por macrófagos intestinais, degradados em polissacarídeos menores e liberados na medula óssea e no sistema fagocítico, nos quais sua absorção se dá por meio de células epiteliais e células associadas ao tecido linfoide, que os encaminham para a circulação. [29, 31] Já segundo Alba [29], as melhores vias de absorção são as intravenosas, as intrapleurais e as intraperitoneais, pois apresentaram melhores resultados quando comparados a β-glucanos administrados por via oral.

Somado a isso, Jesenak et al. [34] apresenta o efeito imunomodulador do β-glucano do gênero *Pleurotus spp.*, o qual foi demonstrado em uma pesquisa com crianças portadoras de infecções recorrentes do trato respiratório, confirmando-se sua eficácia na prevenção e relevando a atividade imunomoduladora desse polissacarídeo. Verificou-se um grupo de 175 crianças com mais de cinco infecções respiratórias recorrentes, as quais foram separadas em dois subgrupos, sendo o primeiro tratado com xarope contendo polissacarídeo extraído do cogumelo e vitamina C, e o outro grupo apenas com vitamina C. Durante 12 meses, foram realizados questionários e coletas de sangue para a análise de parâmetros imunológicos, atestando-se que no grupo 1 (com o polissacarídeo), 36% das crianças não sofreram mais as infecções, enquanto que no grupo 02, apenas 21% não apresentaram infecções [34].

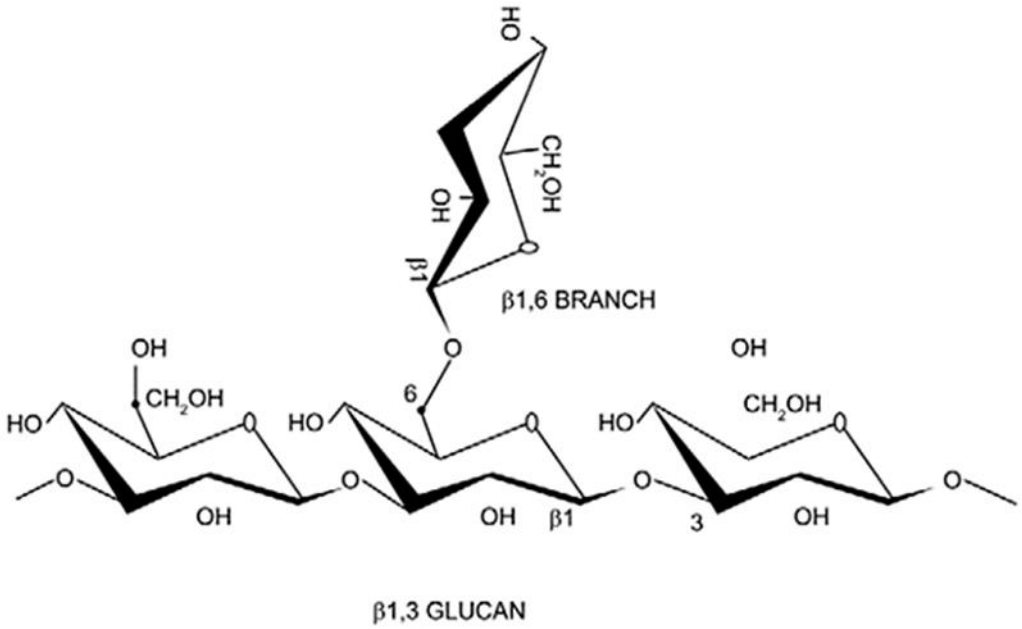
Desta forma, dentre os componentes presentes nos cogumelos comestíveis e medicinais, os *β*- glucanos são os mais estudados em decorrência de suas propriedades bioativas. Além disso, esses compostos são hipoalergênicos e desempenham funções imunológicas, dependendo de sua complexidade de estruturas de ramificações, estando associados diretamente a efeitos imunomoduladores e anticarcinogênicos [18, 28, 29,31,32].

3.2. POLISSACARÍDEOS EM *P. ostreatoroseus*

A literatura comprova a presença de diversos polissacarídeos em cogumelos da espécie *P. ostreatoroseus*, bem como demonstra as técnicas de extração dos mesmos. No estudo de Oliveira e Carbonero [35], foram feitas extrações alcalinas e análise estrutural do β-glucano, utilizando-se os basidiomas. Para obter os polissacarídeos, foram realizadas extrações aquosas e alcalinas, neutralização com solução de ácido acético e precipitação com

etanol. O precipitado etanólico foi diolisado com água corrente e por fim liofilizado. Para a purificação, foram utilizados métodos por congelamento e degelo, precipitação com solução Fehling, purificação por degradação enzimática e por diálise de membranas. Tais processos eliminaram as frações insolúveis, assim como colorações, para que em seguida fossem realizadas as análises estruturais dos polissacarídeos encontrados. Foram descritos neste estudo, os β-glucano contendo ligações do tipo (1 → 3) e (1 → 6) (Figura 2), α-galactana linear e monogalactana [33, 34, 35, 36].

Figura 2 – Estrutura do β-glucano de origem fúngica, a qual apresenta cadeia glicosídica de β-D-glucoses (ligada pela ligação 1 – 3) com ramificação glicosídica (ligada pela ligação 1 – 6), presentes na parede celular desses macrofungos.



Fonte: Chan et al. [31]

Igualmente, Carbonero et al. [36], analisando os basidiomas de *P. ostreatoroseus* e *P. ostreatos,* encontraram principalmente glucanos e heterogalactanos. Após os processos de extração, finalizados com diálise em água e liofilização, bem como sucessivo congelamento e descongelamento para a retirada total de precipitados, o material insolúvel (fração IK2) foi isolado através da centrifugação da amostra, onde o sobrenadante (fração SK2) foi tratado

com a solução Fehling. A análise do sobrenadante se mostrou heterogênea por meio da cromatografia, apresentando manose, galactose e 3-O-metilgalactose.

3.3. EMPREGO DE SUBSTÂNCIAS ISOLADAS POR MEIO DE NANOPARTÍCULAS

A nanotecnologia atua no controle da matéria em nanoescala, usando o sistema "nano", que varia de 1 a 100 nanômetros (nm) e compreende o nível atômico e molecular em grandeza de 10^{-7} a 10^{-9}. Dessa forma, a área da biotecnologia engloba pequenas partículas que são consideradas para a aplicação biológica, sendo as nanopartículas estruturas biologicamente dotadas de propriedades, que podem atuar como marcadores para a estrutura e função biológica [38]. Assim, a Nanociência é o ramo da biotecnologia que estuda os fenômenos e a manipulação desses materiais em escala atômica, molecular ou macromolecular [38, 39].

Essas dispersões de partículas sólidas em escalas reduzidas são altamente estudadas para desenvolverem novas aplicações em diversos campos, como na Biomedicina, na formulação de biossensores, nos diagnósticos, na entrega de medicamentos e nos tratamentos de diversos distúrbios e doenças [40, 41, 42].

Tendo em vista que a aplicabilidade de compostos em nanoescala aumenta as propriedades farmacológicas dos compostos utilizados nos tratamentos, pesquisas abordaram a "*drug delivery*" por meio de nanopartículas [43, 44, 45]. Os avanços no desenvolvimento das superfícies das nanopartículas possibilitaram maior especificidade com o tecido ou célula alvo do fármaco, pois direcionam a substância de interesse diretamente ao sítio de ligação, o que reduz os eventos adversos, aumenta a sua biodisponibilidade e, consequentemente, sua eficácia [44, 45, 46].

Assim, as nanopartículas possuem potencial na distribuição das substâncias de interesse. A fim de alcançar a entrega eficiente, é importante entender sobre as interações dos nanomateriais com os sistemas biológicos, visando ligações com receptores celulares, estabilidade do agente terapêutico e a liberação de substâncias, como proteínas, polissacarídeos, anticorpos e drogas, diretamente aos locais de ação. Posto isto, é importante entender a variabilidade nas composições químicas, envolvendo diversas propriedades, como tamanho, carga e funcionamento de espécies nos nanomateriais [47].

Kreuter [48], em seu estudo sobre o sistema de *drug delivery* (para entrega de drogas no cérebro), tendo em vista a dificuldade de ruptura da barreira hematoencefálica para diversas drogas, demonstrou com testes em ratos, a eficiência do transportador de nanopartículas e comprovou os benefícios obtidos pelo emprego dos medicamentos liberados nos locais de ação por meio de nanopartículas, que além de ultrapassar a barreira hematoencefálica, possibilita o tratamento de tumores cerebrais disseminados e altamente agressivos.

À vista disso, estudos recentes [49, 50, 51] utilizaram cogumelos do gênero *Pleutorus spp.* em formulações com nanopartículas. O estudo de El-Batal et al. [49] testou a produção da enzima lacase, uma enzima oxidante extraída e isolada de cepas fúngicas, mantida em meio ágar batata destroxe (BDA), para a degradação de corantes azo, que possui características mutagênicas e carcinogênicas. Uma das cepas para a produção de lacase, foi a *Pleurotus ostreatus*, que apresentou alta atividade quando comparada às outras. Os autores concluíram que, para evitar diminuição da atividade da enzima lacase por oscilações de pH e temperatura, poderiam utilizar as nanopartículas de ouro (GNPs) como carreadores. Isso foi um avanço sobre métodos químicos e físicos, pois são sustentáveis por não utilizarem produtos tóxicos, alta energia, pressão e temperatura.

Somado a isto, em 2013, a pesquisa de Sen et al. [50] utilizou nanopartículas de prata usando o polissacarídeo estrutural (1 → 6) -β- D- glucano do cogumelo *Pleurotus florida*, a partir do extrato de NaOH a 4%, para estudar a atividade antibacteriana sobre o crescimento da bactéria MAR, *Klebsiella. pneumoniae* YSI6A. O trabalho demonstrou a eficácia da síntese de AgNPs com o glucano, isolada de interesse, pois esse polissacarídeo extraído do cogumelo funcionou como agente redutor e estabilizador. Os benefícios do uso dos AgNPs (nanopartículas de prata) é que esses são considerados excelentes bactericidas contra a bactéria resistente a múltiplos antibióticos (MAR). O uso das nanopartículas de prata com glucanos traz como efeito a toxidade reduzida e o aumento da biodisponibilidade das nanopartículas.

Com isso, os polissacarídeos podem ser utilizados na síntese de AgNPs e de outras estruturas de metais, pois podem reduzir íons metálicos [52] através dos átomos de hidrogênio que são adicionados nas regiões de ligações insaturadas. Esses polissacarídeos podem, também, bloquear a agregação de partículas que modificam a resposta biológica [53] e contribuir com a solubilidade em água das nanopartículas terapêuticas, pois apresentam grupos hidroxila [54].

3.4. NANOPARTÍCULAS DE B-GLUCANO COMO ALTERNATIVA PARA OTIMIZAR EFEITOS BIOLÓGICOS

A Nanomedicina busca entregar as substâncias com atividades biológicas de forma específica, a fim de melhorar a eficácia e diminuir os eventos adversos. As principais nanopartículas são de óxido de ferro, ouro, lipossomos, micelas, nanotubos de carbonos, polímeros, dentre outras. A fim de aumentar as propriedades farmacológicas dos compostos utilizados nos tratamentos, o desenvolvimento das superfícies das nanopartículas possibilitou maior especificidade com o tecido ou célula alvo do fármaco, otimizando os sistemas de entrega das substâncias e drogas [55].

O uso de sistemas coloidais de nanoparticulados, além de diminuir os efeitos adversos, melhora a eficácia terapêutica dos compostos, pois as substâncias bioativas de interesse podem ser encapsuladas em nanoestruturas, protegendo contra a degradação do organismo e melhora a absorção nos tecidos. Os grupos hidroxilas presentes no β-glucano contribuem para a solubilidade das nanopartículas. Podem-se encapsular esses polissacarídeos com nanomateriais antes da administração, pois algumas nanopartículas encapsulantes são biocompatíveis, biodegradáveis e ajudam a eliminar os efeitos tóxicos e imunogênicos [28, 29, 40,50].

Para a aplicação de nanopartículas de β-glucanos, considerando-se as propriedades químicas desses polissacarídeos, pode-se utilizar a agregação com as nanopartículas poliméricas, que têm uma excelente biocompatibilidade e biodegradabilidade, sem efeitos tóxicos e imunogênicos. A encapsulação que utiliza nanopartículas poliméricas, pode ser feita com polímeros sintéticos, como o poli (vinilpirrolidona) ou naturais, como o colágeno e a albumina [56]. Destaca-se que há uma gama de estudos que relatam o uso de tais polímeros para o carreamento e liberação de diversas substâncias anticancerígenas [57].

Assim, a escolha do nanocarreador ideal varia de acordo com a característica clínica, física e biológica, sendo que a seleção do nanocarreador mais adequado pode variar por inúmeros fatores e afetar o sítio de ação e de biodistribuição [58].

3.5. DISCUSSÃO

Os cogumelos do gênero *Pleurotus sp.* pertencem ao filo *Basidiomycota*, classe *Basidiomycetes*, ordem *Agaricales* e família *Pleurotaceae* [59]. Ao todo, mais de mil espécies de *Pleurotus sp.* foram descritas, entretanto, apenas 50 são reconhecidas como pertencentes a esse gênero, isso porque a variedade de espécies distribuídas no mundo dificulta a identificação taxonômica [60].

Esses cogumelos comestíveis apresentam inúmeras aplicações ambientais e biotecnológicas, pois além da capacidade de crescer em diversos resíduos agrícolas, contribuem na ciclagem de carbono, na biodegradação de celulose, hemicelulose e lignina, e também, na remoção de substâncias tóxicas do ambiente [20]. Além disso, cerca de 200 espécies de cogumelos são utilizadas na preparação de alimentos funcionais [19, 61].

O cultivo de *Pleurotus sp*. ocupa a terceira colocação dentre os cogumelos comestíveis mais cultivados em todo o mundo [62]. Devido a sua alta qualidade organoléptica, há o interesse por estudos que comprovem seus benefícios no emprego em suplementos dietéticos [11, 19], assim como vislumbra-se uma alternativa em potencial para o tratamento de diversas doenças e para a prevenção das mesmas. O seu alto valor medicinal apontou propriedades antitumorais [63], antimicrobianas [64], imunomoduladoras [65], antioxidantes [66], antivirais [67], anti-inflamatórias [68], antidiabéticas [69] e hipocolesterolêmicas [70].

O polissacarídeo β-glucano presente nos basidiomas de *P. ostreatoroseos* é um dos compostos de maior interesse, sendo o mais estudado nas últimas décadas [25, 33]. Esse polissacarídeo é considerado como uma fonte suplementar nutritiva [11, 19], pois possui fibras dietéticas, vitaminas, hidratos de carbonos, teores elevados de minerais, com baixo teor de lipídeos [71]. Apresenta, também, atividades terapêuticas, pois atua nas vias de resposta imunológica inata e adaptativa[18], e desempenha atividades antioxidantes[23], imunomoduladoras [30, 31] e antimutagênicas [29, 53], aumentando a eficácia dos tratamentos com quimioterapia e radioterapia, pela regulação das vias de sinalização dos tumores [72].

Com base nas literaturas, esse polissacarídeo pode, portanto, ser utilizado para fins medicinais, e seu uso, deve ser otimizado a partir da utilização de nanopartículas, tendo em vista que as mesmas têm afinidade específica com as células alvo [44, 45, 46].

As nanopartículas podem ser sintetizadas com nanocarreadores, que levam o β-glucano diretamente aos tecidos, a fim de ser absorvido pelas vias com melhor taxa de

absorção: sendo a intravenosa, intrapleural e intraperitoneal [27]. Tais mecanismos de especificidade com o tecido, aumentam os efeitos biológicos e diminuem a ocorrência de eventos adversos [46].

Somado a isso, esses polissacarídeos têm sido estudados a fim de aplicá-los em formulações, cumprindo a função de carreadores, pois são hipoalergênicos.[42] São promissores na entrega das nanopartículas com íons metálicos (como a prata), que são extensamente utilizados pela atividade antimicrobiana, podendo reduzir íons metálicos e estabilizar suas funções de modo a diminuir modificações [50, 52].

Portanto, pesquisas na área de Nanotecnologia, em conjunto com estudos para a entrada do β-glucano de *P. ostreatoroseos* em células específicas, trazem as inúmeras vantagens deste, pois por possuírem um tamanho na escala nano, sua entrada é facilitada nos sistemas biológicos, otimizando, portanto, seu uso e a eficácia dos benefícios biológicos já comprovados [37, 39].

Atualmente, as terapias convencionais também utilizam tratamentos alternativos, a fim de melhorar o sistema imune do paciente e otimizar os tratamentos, amenizando procedimentos invasivos como os cirúrgicos, ou agressivos como as quimioterapias e radioterapias. Nesse contexto, pesquisas contribuem com o desenvolvimento de novos métodos preventivos e no tratamento eficaz de doenças, sendo extremamente válidas, pois além de diminuírem a ocorrência de eventos adversos, melhoram a qualidade de vida da população.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão da literatura propõe que, além das aplicações já conhecidas do cogumelo em estudo, as propriedades biológicas apresentadas sejam utilizadas em conjunto com os novos avanços em nanotecnologia, pois aumentam a especificidade e a eficácia na entrega de substância com efeitos biológicos. Verifica-se que foi demonstrado o uso do cogumelo como agente estabilizador e redutor, portanto, provocam-se novos estudos sobre o encapsulamento desse composto isolado, uma vez que, a biotecnologia pode ser empregada para novas aplicações de compostos já conhecidos.

Outrossim, os cogumelos comestíveis do gênero *Pleurotus spp*., sobretudo os da espécie *P. ostreatoroseus,* devem ser mais explorados por apresentarem diversas aplicações e serem um recurso sustentável para o desenvolvimento funcional de alimentos e até de agentes farmacêuticos, devido às suas atividades antioxidantes, anti-inflamatórias, antitumorais, moduladoras e anticarcinogênicas, já comprovadas em estudos anteriores.

Assim, novos estudos sobre a aplicação e efeitos das moléculas isoladas desse cogumelo são demandas necessárias na Ciência, em vista dos inúmeros benefícios que sua caracterização em ensaios clínicos pode trazer, por inovarem na formulação de novos medicamentos e suplementos alimentares. Dessa maneira, ressalta-se a necessidade de novos esforços e iniciativas que busquem o desenvolvimento de mais medicamentos sustentáveis e inovadores, utilizando-se compostos isolados de cogumelos comestíveis.

5. REFERÊNCIAS

1.Chang ST, Wasser SP. O cultivo e o impacto ambiental de cogumelos. In: Oxford Research Encyclopedia of Environmental Science, [internet] 2017 [Acesso em 2020 mar 27]. Disponível em: <https://oxfordre.com/environmentalscience/view/10.1093/acrefore/9780199389414.001.0001/acrefore-9780199389414-e-231>.

2.Soccol C, Vítola F, Rubel R, Falbo M, Letti L, Belletini MB. *et al*. Cogumelos: uma fonte promissora de compostos ativos para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos e nutracêuticos, p. 315 -360. In: Biotecnologia Aplicada à Agro&Indústria - Vol. 4. São Paulo: Blucher, [internet] 2017 [Acesso em 2020 mai 04]. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/313492333_Cogumelos_uma_fonte_promissora_de_compostos_ativos_para_o_desenvolvimento_de_produtos_farmaceuticos_e_nutraceuticos>.

3.Gonçalves AOS, David GQ, Silva MP, Peres WM, Yamashita OM. Avaliação sensorial e aceitação comercial do cogumelo comestível Pleurotus florida. Revista de Agricultura Neotropical, Cassilândia-MS, v. 4, n. 4, p. 93-97. [Internet] 2017. [Acesso em 2020 mai 12]. Disponível em: < https://periodicosonline.uems.br/index.php/agrineo/article/view/1614>.

4.Girmay Z, Gorems W, Birhanu G, Zewdie S. Growth and yield performance of Pleurotus ostreatus (Jacq. Fr.) Kumm (oyster mushroom) on different substrates. AMB Express, v. 6, [internet] 2016. [Acesso em 2020 mai 06]. Disponível em: < https://link.springer.com/article/10.1186/s13557-016-0265-1>.

5.Machado AEV. Cultivo integrado do cogumelo Pleurotus ostreatus e tomate (Solanum lycopersicum) - Embrapa Agroenergia-Tese/dissertação (ALICE). [Internet] 2019. [Acesso em 2020 mai 05]. Disponível em: < http://www.alice.cnptia.embrapa.br/alice/handle/doc/1117453>.

6.Franck JA. Macrofungos saprofíticos comestíveis da mata atlântica catarinense e aspectos relacionados à produção comercial de cogumelos. Conclusão de Curso (Ciências Biológicas) – Universidade Federal de Santa Catarina. [internet] 2019. [Acesso em 2020 mai 07]. Disponível em: < https://repositorio.ufsc.br/handle/123455689/204077 >.

7.Campos CS, Minhoni MTA, De Andrade MCN. Produtividade de Pleurotus ostreatus em resíduos da Amazônia. Interciência, v. 35, n. 3, p. 198-201. [internet] 2010. [Acesso em 2020 mar 15]. Disponível em: < http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=33913156008/>.

8.Moreira FMS, Siqueira JO. Microbiologia e bioquímica do solo. 2. ed. Lavras: Ed. UFLA, 2006. 116 - 217.

9.Lourenço I, Alves MJ, Martins A, Pintado M. Extratos de cogumelos silvestres potenciam a ação de antibióticos contra bactérias multi-resistentes. III Encontro de Jovens Investigadores do Instituto Politécnico de Bragança: livro de resumos, p. 33-33. [internet]

2016. [Acesso em 2020 mai 06]. Disponível em: < https://bibliotecadigital.ipb.pt/handle/10198/13774>.

10. Pazza ACV, Zardo C, Klein RCM, da Cas TMS, Bernardi DM. Composição nutricional e propriedades funcionais fisiológicas de cogumelos comestíveis. FAG JOURNAL OF HEALTH (FJH), v. 1, n. 3, p. 240- 265. [internet] 2019. [Acesso em 2020 mai 07]. Disponível em:< https://doi.org/10.35884/fjh.v1i3.89 >.

11. Mattje VM. Impacto da dieta composta de ração suplementada com FeSO4.7H2O e com micélio de Pleurotus sp. Em modelos murinos associada ao tratamento com Metotrexato. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade Federal do Tocantins, Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Gurupi. [internet] 2019. [Acesso em 2020 mai 12]. Disponível em: < http://200.129.179.47/handle/11612/1279 >.

12. Silva EG, Dias ES, Siqueira FG, Schwan RF - Análise química de corpos de frutificação de Pleurotus sajor-caju cultivado em diferentes concentrações de nitrogênio Ciênc. Tecnol. Aliment. vol.27 no.1 Campinas. [internet] 2007. [Acesso em 2020 mai 12]. Disponível em: < https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-20612007000100013&script=sci_arttext&tlng=pt>.

13. Llauradó G, Beltrán Y, Morris HJ, Marcos E, Díaz U, Marcos J, Gárcia J, Disotuar D, Cos P. Restoration of liver function in malnourished mice orally administered with Pleurotus ostreatus fruiting bodies extract. Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research. P. 34-38. [internet] 2020. [Acesso em 2020 mai 12]. Disponível em: < http://jppres.com/jppres/pleurotus-restores-liver-function-in-malnutrition/ >.

14. Dos Reis MF, Ducca F, Ferdinandi DM, Zonetti PC, Roasado FR. Análise de Substratos Alternativos para o Cultivo de Pleurotus ostreatoroseus e Pleurotus florida. Revista em Agronegócio e Meio Ambiente, v. 3, n. 2, p. 249-261. [internet] 2010. [Acesso em 2020 mar 28]. Disponível em: <https://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/rama/article/view/572 >.

15. Rosado FR, Carbonero ER, Claudino RF, Tischer CA, Kemmelmeier C, Lacomini M. The presence of partially 3-O-methylated mannogalactan from the fruit bodies of edible basidiomycetes Pleurotus ostreatus ‘florida’Berk. and 14 Pleurotus ostreatoroseus Sing. FEMS microbiology letters, v. 221, n. 1, p. 119-124. [internet] 2003. [Acesso em 2020 mar 27]. Disponível em: < https://academic.oup.com/femsle/article/221/1/119/555817>.

16. Chang R. Functional properties of edible mushrooms. Nutrition Reviews, v. 54, n. 11 Pt 2, p. S91-3. [internet] 1996. [Acesso em 2020 mar 25]. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/9110572 >.

17. Moro C, Palacios I, Lozano M, D’Arrigo M, Guilamón E, Villares A, et al. Anti-inflammatory activity of methanolic extracts from edible mushrooms in LPS activated RAW 264.7 macrophages. Food Chemistry, v. 130, n. 2, p. 350-355. [internet] 2012. [Acesso em 2020 mar 24]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0308814611010107 >.

18.Minato K.; Ohara A.; Mizuno MA. Proinflammatory Effect of the β-Glucan from Pleurotus cornucopiae Mushroom on Macrophage Action. Mediators of inflammation, v. 2017. [internet] 2017. [Acesso em 2020 mar 25]. Disponível em: < https://www.hindawi.com/journals/mi/2017/8402405/>.

19.Corrêa, RCG. et al. Formulações bioativas preparadas a partir de corpos de frutificação e micélios de cultura submersa do cogumelo comestível brasileiro Pleurotus ostreatoroseus Singer, 2015. Food & function, v. 6, n. 7, p. 2155-2164, 2015. Acesso: 16 mar. 2020. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/no/content/getauthorversionpdf/C5FO00465A/>.

20.Sharma SK, Gautam N. Chemical and Bioactive Profiling, and Biological Activities of Coral Fungi from Northwestern Himalayas. Scientific reports, v. 7, p. 46560. [internet] 2017. [Acesso em 2020 mar 26]. Disponível em < https://www.nature.com/articles/srep46560>.

21.Farokhzad OC, Langer R. Impact of nanotechnology on drug delivery. ACS nano, v. 3, n. 1, p. 16-20. [internet] 2009. [Acesso em 2020 set 20]. Disponível em < https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/nn900002m>.

22.Corrêa RCG. Aplicações biotecnológicas e nutracêuticas de Pleurotus spp. [internet] 2016. [Acesso em 2020 mai 05]. Disponível em: < https://www.escavador.com/sobre/5556515/rubia-carvalho-gomes-correa>.

23.Sousa JMS. Análise de compostos fenólicos e avaliação da atividade antioxidante e antimicrobiana de extratos aquosos de cogumelos comestíveis produzidos no Brasil. [internet] 2012. [Acesso em 2020 mai 06]. Disponível em: < http://repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/254274 >.

24.GOMES, C.F. P. Edible mushrooms as mediators of sustainability and human health. 2017. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra. [Acesso em 2020 mai 15]. Disponível em: <https://eg.uc.pt/handle/10316/83156 >.

25.Barbosa JR, Freitas MMS, Martins LHS, Junior RNC. Polysaccharides of mushroom Pleurotus spp.: New extraction techniques, biological activities and development of new technologies. Carbohydrate Polymers, v. 229, p. 115550. [internet] 2020. [Acesso em 2020 mar 24]. Disponível em: < https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115550 >.

26.Carbonero ET, Gracher AHP, Smiderle FR, Rosado FR, Sassaki GL, Gorin PAJ, et al. A β-glucan from the fruit bodies of edible mushrooms Pleurotus eryngii and Pleurotus ostreatoroseus. Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Universidade Federal do Paraná. [internet] 2006 [Acesso em 2020 set 24]. Disponível em: < https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2006.03.009 >.

27.Rout D, Mondal S, Chakraborty I, Pramanik M, Islam SS. Análise química de um novo glucano ramificado (1 → 3) -, (1 → 6) de um cogumelo comestível, *Pleurotus florida* Carbohydrate Research , 340, pg. 2533 – 2539. [internet] 2005 [Acesso em 2020 set 24]. Disponível em: < https://doi.org/10.1016/j.carres.2005.08.006 >.

28.Broen GD, Gordon S. B-GLUCANOS fúngicos e imunidade de mamíferos. [internet] 2003. [Acesso em 2020 set 22]. Disponível em: < https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1074761303002334?token=4AE7E7B81F7FC3926333C85D3B97438CE309C660B83601AA324DDD014F1D47F549DCA700F43985DB1FD3D2578E35AD20>.

29.Alba, AHB- Glucanos: Estrutura química, fontes biológicas e efeitos imunomoduladores. [internet] 2015. [Acesso em 2020 set 26]. Universidade de Valladolid. Faculdade de Medicina. Disponível em: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/14236 >.

30.Synytsya A, Novák M. Diversidade estrutural de glucanos fúngicos. [internet] 2013. [Acesso em 2020 set 26]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.09.077>.

31.Chan GC, Chan WK, Sze DM., «Os efeitos do β-GLUCANO na imunidade humana e cancer cells, » J Hematol Oncol, No. 2, pp. 25-36. [internet] 2009 [Acesso em 2020 set 24]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2704234/>.

32.Schepetkin IA, Quinn MT. Botanical polysaccharides: Macrophage immunomodulation and therapeutic potencial Int. Immunopharmacol. [internet] 2006 [Acesso em 2020 set 25]. Disponível em: < https://doi.org/10.1016/j.intimp.2005.10.005>.

33.Smiderle FR, Olsen LM, Carbonero ER, Baggio CH, Freitas CS, Marcon R, et al. Anti-inflammatory and analgesic properties in a rodent model of a (1→3),(1→6)-linked β-glucan isolated from Pleurotus pulmonarius. [internet] 2008. [Acesso em 2020 set 26] Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299908009058?casa_token=cb1EaoK1G5oAAAAA:KiqcFPtsaiKaSzNH6Nnb1dWUI_r3kftirRtRTHQQXsAdpUc-vg8mZefKoDMmKVa9BE31OSwKWQ >.

34.Jesenak M, Majtan J, Rennerova Z, Kyselovic J, Banovcin P, Hrubisko M. Efeito imunomodulador do pleurano (β-GLUCANO do Pleurotus ostreatus) em crianças com infecções recorrentes do trato respiratório. [internet] 2013. [Acesso em 2020 set 26] Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2012.11.020>.

35.De Oliveira GKF, Carbonero ER. Determinação da estrutura química de uma β-glucana (1→ 3),(1→ 4) e (1→ 6) isolada do basidiomiceto Pleurotus ostreatoroseus. [internet] 2008 [Acesso em 2020 out 23]. Disponível em: < http://www.sbpcnet.org.br/livro/63ra/conpeex/pibic/trabalhos/GRACY_KE.PDF>.

36.Carbonero ER, Gracher AHP, Smiderle FR, Rosado FR, Sassaki GL, Gorin PAJ, et al. A β-glucan from the fruit bodies of edible mushrooms Pleurotus eryngii and Pleurotus ostreatoroseus. Carbohydrate Research, v. 66, p. 252-257.[internet] 2006 [Acesso em 2020 out 23]. Disponível em: < https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2006.03.009 >.

37.SILVA, PM de S. Effects of beta-glucan from yeast on mucosal integrity and thr trophic effects of glutamine in the intestins of mice. [internet] 2012 [Acesso em 2020 out 22].

Disponível em: < file:///C:/Users/Usuario/Downloads/DISSERTA%C3%87%C3%83O%20Atividade%20de%20%CE%B2-glucano%20e%20glutamina%20na%20integridade%20de%20mucosa%20e%20trofismo%20intestinal%20em%20camundongos%20BalbC.pdf>.

38. Gaffet E. Nanomatériaux: Une revue des définitions, des applications et des effets sur la santé. Comment implémenter un développement sûr. Comptes Rendus Physique, v. 12, n. 7, p. 648-657, [internet] 2011 [Acesso em 2020 set 27]. Disponível em: < https://doi.org/10.1016/j.crhy.2011.06.002>.

39. Whitesides G. The 'right' size in nanobiotechnology. Nat Biotechnol 21, 1161–1165 [internet] 2003 [Acesso em 2020 set 27]. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nbt872>.

40. Hulteen JC, Martin CR. A general template-based method for the preparation of nanomaterials. Journal of Materials Chemistry, v. 7, n. 7, p. 1075-1087, [internet] 1997 [Acesso em 2020 out 02]. Disponível em: < https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/1997/jm/a700027h#!divAbstract>.

41. Prasad R, Swamy VS. Antibacterial activity of silver nanoparticles synthesized by bark extrato de *Syzygium cumini* . J Nanopart. [internet] 2013 [Acesso em 2020 out 02]. Disponível em: < https://doi.org/10.1155/2013/431218>.

42. Prasad R, Pandey R, Barman I. Nanopartículas sob medida com micróbios: quo vadis. WIREs Nanomed Nanobiotechnol 8: 316 330. [internet] 2016 [Acesso 2020 out 03]. Disponível em: < https://doi.org/10.1002/wnan.1363>.

43. Farokhzad OC, Langer R. Impact of nanotechnology on drug delivery. ACS nano, v. 3, n. 1, p. 16-20, [internet] 2009 [Acesso em 2020 out 03]. Disponível em: < https://pubs.acs.org/doi/10.1021/nn900002m>.

44. Kanwar R, Rathee J, Salunke DB, Mehta SK. Green nanotechnology-driven drug delivery assemblies. ACS omega, v. 4, n. 5, p. 8804-8815. [internet] 2019 [Acesso em 2020 out 03]. Disponível em: < https://doi.org/10.1021/acsomega.9b00304 >.

45. Shin J, Votruba AR, Farokhzad OM, Langer R. Nanotechnology in drug delivery and tissue engineering: from discovery to applications. Nano letters, v. 10, n. 9, p. 3223-3230. [internet] 2010 [Acesso em 2020 out 05]. Disponível em: < https://doi.org/10.1021/nl102184c >.

46. Calixto GMF, Bernegossi J, Freiras LM, Fontana CR, Chorilli M. Nanotechnology-based drug delivery systems for photodynamic therapy of cancer: a review. Molecules, v. 21, n. 3, p. 342. [internet] 2016 [Acesso em 2020 out 01]. Disponível em: < 10.3390/molecules21030342 >.

47.Neun BW, Cedrone E, Potter TM, Crist RM, Dobrovolskaia MA. Detection of Beta-Glucan Contamination in Nanotechnology-Based Formulations. [internet] 2020 [Acesso em 2020 out 02]. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/15/3367/pdf>.

48.Kreuter J. Nanoparticulate systems for brain delivery of drugs. Vol 47. [internet] 2001 [Acesso em 2020 out 03]. Disponível em: < https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00122-8>.

49.El-Batal AL, ElKenawy NM, Yassin AS, Amin MA. Laccase production by Pleurotus ostreatus and its application in synthesis of gold nanoparticles, [internet] 2015 [Acesso em 2020 out 01]. Disponível em: < https://doi.org/10.1016/j.btre.2014.11.001 >.

50.Sen IK, Mandal AK, Chakraborti S, Dey B, Chakraborty R, Islam SS. Green systhesis of silver nanoparticles using glucan from mushroom and study os antibacterial activity. Vol 26. [internet] 2013 [Acesso em 2020 out 05] Disponível em: < https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.09.019>.

51.Kaur S, Prasad C, Balakrishnan B, Banerjee R. Trigger responsive polymeric nanocarriers for cancer therapy. Biomater Sci.;3(7):955-8 [internet] 2015 [Acesso em 2020 out 05] Disponível em: <https://pubs.rsc.org/no/content/articlelanding/2015/bm/c5bm00002e/unauth#!divAbstract>

52.Irshad A, Sarwar N, Sadia H, Riaz M, Sharif S, Shahid M, Khan JA. Silver nano-particles: synthesis and characterization by using glucans extracted from Pleurotus ostreatus. Applied Nanoscience, p. 1-10. [internet] 2019 [Acesso em 2020 out 04]. Disponível em: < https://link.springer.com/article/10.1007/s13204-019-01103-4>.

53.Glisic S, Cakic M, Nikolic G, Danilovic B. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of carboxymethyl dextran stabilized silver nanoparticles. J Mol Struct 1084:345–351. [internet] 2015 [Acesso em 2020 out 04]. Disponível em: < https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.12.048>.

54.Grundemann C, Kaufer MG, Sauer B, Scheer R, Merdivan S, Bettin P, et al. Comparative chemical and biological investigations of β-glucan-containing products from shiitake mushrooms. J Funct Foods 18:692–702. [internet] 2015 [Acesso em 2020 out 05]. Disponível em: < https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.08.022>.

55.Vieira DB, Gamarra LF. Avanços na utilização de nanocarreadores no tratamento e no diagnóstico de câncer. Hospital Albert Einstein, SP, Brail. Vol, 14. [internet] 2016 [Acesso em 2020 set 25]. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1580/S1679-45082016RB3475>.

56.Sen IK, Mandal AK, Chakraborti S, Dey B, Chakraborty R, Islam SS. Green synthesis of silver nanoparticles using glucan from mushroom and study of antibacterial activity. International journal of biological macromolecules, v. 62, p. 439-449. [internet] 2013 [Acesso em 2020 out 01]. Disponível em: < https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.09.019>.

57.Kaur S, Prasad C, Balakrishnan B, Banerjee R. Trigger responsive polymeric nanocarriers for cancer therapy. Biomater Sci. [internet] 2015 [Acesso em 2020 out 03]. Disponível em: < https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2015/bm/c5bm00002e#!divAbstract>.

58.Couvreur P, Kante B, Grislain L, Roland M, Speiser P. Toxicity of polyalkylcyanoacrylate nanoparticles II: Doxorubicin-loaded nanoparticles. J Pharm Sci. [internet] 1982 [Acesso em 2020 out 03]. Disponível em: < 10.1002/jps.2600710717>.

59.Sarangi I, Ghosh D, Bhutia SK, Mallick SK, Maiti TK. Anti-tumor and immunomodulating effects of Pleurotus ostreatus mycelia-derived proteoglycans. International immunopharmacology, v. 6, n. 8, p. 1287-1297. [internet] 2006. [Acesso em 2020 out 22]. Disponível em: < https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576906001172>.

60.Guzman G. Genus Pleurotus (Jacq.: Fr.) P. Kumm. (Agaricomycetideae): Diversity, Taxonomic Problems, and Cultural and Traditional Medicinal Uses. Internacional Journal of Medicinal Mushrooms, v. 2, 29 p., [internet] 2000. [Acesso em 2020 out 22]. Disponível em: < http://www.dl.begellhouse.com/journals/708ae68d64b17c52,452b39d115b42ef7,664f37f504ad6445.html>

61.Kalac P. A review of chemical composition and nutritional value of wild growing and cultivated mushrooms. J. Sci. Food Agric. 93, 209–218. [internet] 2013. [Acesso em 2020 out 22]. Disponível em: < https://doi.org/10.1002/jsfa.5960>

62.Cardoso JCP. Cultivo do cogumelo comestível Pleurotus ostreatus em bagaç o de bocaiuva e de cana-de-açúcar pela técnica junção. Evidência, 13, 31–40[internet] 2013. [Acesso em 2020 out 22]Disponivel em: < http://repositorio.ufgd.edu.br/jspui/handle/prefix/4165>

63.Alonso EN, Ferronato MJ, Gandini NA, Fermento ME, Obiol DJ, Romero AL et al. Antitumoral effects of d-fraction from grifola frondosa (maitake) mushroom in breast cancer. Nutr. Canc. 69, 29–43. [internet] 2017. [Acesso em 2020 out 22]Disponivel em: <https://doi.org/10.1080/01635581.2017.1247891>

64.Shameem N, Kamili AN, Ahmad M, MasoodI FA, Parray JA. Antimicrobial activity of crude fractions and morel compounds from wild edible mushrooms of North western Himalaya. Microb Pathog 105: 356-360[internet] 2017. [Acesso em 2020 out 22]Disponivel em: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.03.005>.

65.Hsiao CM, Wu YS, Nan FH, Huang SL, Chen L, Chen SN. Immunomodulator 'mushroom beta glucan' induces Wnt/beta catenin signalling and improves wound recovery in tilapia and rat skin: a histopathological study. Int Wound J 13(6): 1116- 1128. [internet] 2016. [Acesso em 2020 out 22]. Disponivel em: < https://doi.org/10.1111/iwj.12427>

66.Kimatu BM, Zhao L, Biao Y, Ma G, Yang W, Pei F, et al. Antioxidant potential of edible mushroom (Agaricus bisporus) protein hydrolysates and their ultrafiltration fractions.

Food Chem 230: 58-67. [internet] 2017. [Acesso em 2020 out 22]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.03.030>

67. Yan N, He F, Piraino FF, Xiang H, Chen J, Wang Y, et al. Antiviral Activity of a Cloned Peptide RC28 Isolated from the Higher Basidiomycetes Mushroom Rozites caperata in a Mouse Model of HSV-1 Keratitis. Int J Med Mushrooms 17(9): 819- 828. [internet] 2015. [Acesso em 2020 out 22]. Disponível em: < http://www.dl.begellhouse.com/journals/708ae68d64b17c52,336a63ca4b6b8f52,4de6a6e97d9f0d43.html>.

68. Yuan B, Zhao L, Rakariyatham K, Han Y, Gao Z, Kimatu BM, et al. Isolation of a novel bioactive protein from an edible mushroom Pleurotus eryngii and its anti-inflammatory potential. Food Funct, [internet] 2017. [Acesso em 2020 out 22]. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2017/fo/c7fo00244k/unauth#!divAbstract>

69. Nyam KL, Chow CF, Tan CS, Ng ST. Antidiabetic Properties of the Tiger's Milk Medicinal Mushroom, Lignosus rhinocerotis (Agaricomycetes), in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. Int J Med Mushrooms 19(7): 607-617. [internet] 2017. [Acesso em 2020 out 22]. Disponível em: <http://www.dl.begellhouse.com/journals/708ae68d64b17c52,3bbc0caf11567d34,5006c05612545fe6.html>.

70. Anandhi R, Annadurai T, Anitha TS, Muralidharan AR, Najmunnisha K, NACHIAPPAN V, et al. Antihypercholesterolemic and antioxidative effects of an extract of the oyster mushroom, Pleurotus ostreatus, and its major constituent, chrysin, in Triton WR-1339-induced hypercholesterolemic rats. J Physiol Biochem 69(2): 313-323. [internet] 2013. [Acesso em 2020 out 22]. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%252Fs13105-012-0215-6>.

71. Parola S, Chiodaroli L, Orlandi V, Vannin C, Panno L. Lentinula edodes and Pleurotus ostreatus: Functional food with antioxidant antimicrobial activity and an important source of Vitamin D and medicinal compounds. Funct. Foods Health Dis. 7, 773– 794. [internet] 2017. [Acesso em 2020 out 22]. Disponível em: < https://ffhdj.com/index.php/ffhd/article/view/374>.

72. Liu X, Wang L, Zhang C, Wang H, Zhang X, Li Y. Structure characterization and antitumor activity of a polysaccharide from the alkaline extract of king oyster mushroom. Carbohydr Polym;118:101–6. [internet] 2015. [Acesso em 2020 out 22]. Disponível em: < https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.10.058>.

DECLARAÇÃO DE INEXISTÊNCIA DE PLÁGIO

(Prática ilegal de apropriar-se da obra de terceiros sem autorização e sem a referência devida)

TÍTULO DE TRABALHO: **POTENCIAL APLICAÇÃO DE β-GLUCANOS DE *Pleurotus ostreatoroseus* POR MEIO DE NANOPARTÍCULAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

ALUNA: ANA SARAH ARANA GONÇALVES
RHAIRA FERNANDA AYOUB CASALVARA

Eu, Marcela Funaki dos Reis, declaro que verifiquei este trabalho através do programa Plagium e este não contém plágio conforme especificado no regulamento interno do Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina da Unicesumar.

Eu estou consciente que a utilização de material de terceiros, incluindo uso de paráfrase sem a devida indicação das fontes, será considerado plágio, e estará sujeito à reprova no trabalho de Conclusão de Curso e sanções legais.

Maringá, 20/10/2020.

Assinatura do orientador.

UniCesumar	UNICESUMAR – Centro Universitário Cesumar		
	Pró-Reitoria Acadêmica		
Disciplina: TCC	**FORMULÁRIO DE CONTROLE DE ORIENTAÇÃO**		
Curso: BIOMEDICINA	**Série: 4º**	**Turma: N-A**	**Turno: NOTURNO**
Professor(a): MARCELA FUNAKI DOS REIS			
Data: ano letivo de 2020	**Horário:**		
Acadêmico(a): ANA SARAH ARANA GONÇALVES		**RA: 1724175-2**	

INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO DO FORMULÁRIO:

⇒ O formulário deve ser preenchido em todos encontros entre professor e aluno.
⇒ O aluno e orientador deverá rubricar em cada encontro atividade.
⇒ No final do ano, ao término da orientação o aluno e o orientador deverão assinar o formulário.
⇒ O orientador deverá entregar o formulário preenchido, assinado e finalizado para o Coordenador.

Orientação	DIA/MÊS	Nº de horas	ATIVIDADES	Visto acadêmico	Visto orientador
1	07/02/2020	2	REUNIÃO SOBRE PROJETO – *Lentinus edodes*	Ana Sarah Arana G.	
2	18/02/2020	1	LEITURA DO PRÉ-PROJETO: NOVO OBJETO DE ESTUDO	Ana Sarah Arana G.	
3	25/02/2020	3	ENCONTRO PARA PREPARAÇÃO DOS MATERIAS PARA TESTE ALLIUM CEPA	Ana Sarah Arana G.	
4	06/03/2020	4	EXECUÇÃO DO EXPERIMENTO ALLIUM CEPA	Ana Sarah Arana G.	
5	09/03/2020	4	LEITURA NO MICROSCÓPIO OPTICO	Ana Sarah Arana G.	
6	23/03/2020	2	REUNIÃO PARA DEFINIR MÉTODOS ANALITICOS – ORIENTADORES	Ana Sarah Arana G.	
7	04/05/2020	8	DEVOLUTIVA DA CORREÇÃO DO PRÉ-PROJETO (online)	Ana Sarah Arana G.	
8	15/06/2020 À 29/06/2020	20	PREPARAÇAO DA PRÉ BANCA	Ana Sarah Arana G.	

9	17/09/2020	4	REUNIÃO PELO MEET PARA DETERMINAR MUDANÇA: REVISÃO BIBLIOGRAFICA	Ana Sarah Arama G.	
10	30/09/2020	4	DEVOLUTIVA DA NOVA PROPOSTA	Ana Sarah Arama G.	
11	15/10/2020	4	CORREÇÃO DO ARTIGO FINAL – PARTE 1	Ana Sarah Arama G.	
12		4	CORREÇÃO DO ARTIGO FINAL – PARTE 2	Ana Sarah Arama G.	

Total de Horas	Assinatura do acadêmico	Assinatura do Orientador
60 h	Ana Sarah Arama G.	Marcela F. dos Reis

Data de recebimento do Coordenador	**Assinatura do Coordenador**

UniCesumar	UNICESUMAR – Centro Universitário Cesumar		
	Pró-Reitoria Acadêmica		
Disciplina: TCC	**FORMULÁRIO DE CONTROLE DE ORIENTAÇÃO**		
Curso: BIOMEDICINA	**Série: 4º**	**Turma: N-A**	**Turno: NOTURNO**
Professor(a): MARCELA FUNAKI DOS REIS			
Data: ano letivo de 2020	**Horário:**		
Acadêmico(a): RHAIRA FERNANDA AYOUB CASALVARA		**RA: 1703748-2**	

INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO DO FORMULÁRIO:

⇒ O formulário deve ser preenchido em todos encontros entre professor e aluno.
⇒ O aluno e orientador deverá rubricar em cada encontro atividade.
⇒ No final do ano, ao término da orientação o aluno e o orientador deverão assinar o formulário.
⇒ O orientador deverá entregar o formulário preenchido, assinado e finalizado para o Coordenador.

Orientação	DIA/MÊS	Nº de horas	ATIVIDADES	Visto acadêmico	Visto orientador
1	07/02/2020	2	REUNIÃO SOBRE PROJETO – *Lentinus edodes*	Rhaira Fernanda Ayoub Casalvara	
2	18/02/2020	1	LEITURA DO PRÉ-PROJETO: ALINHAMENTO DO NOVO OBJETO DE ESTUDO	Rhaira Fernanda Ayoub Casalvara	
3	25/02/2020	3	ENCONTRO PARA PREPARAÇÃO DOS MATERIAS PARA TESTE ALLIUM CEPA	Rhaira Fernanda Ayoub Casalvara	
4	06/03/2020	4	EXECUÇÃO DO EXPERIMENTO ALLIUM CEPA	Rhaira Fernanda Ayoub Casalvara	
5	09/03/2020	4	LEITURA NO MICROSCÓPIO OPTICO – EXPLICAÇÃO E VISUALIZAÇÃO	Rhaira Fernanda Ayoub Casalvara	
6	23/03/2020	2	REUNIÃO PARA DEFINIR MÉTODOS ANALITICOS – ORIENTADORES	Rhaira Fernanda Ayoub Casalvara	
7	04/05/2020	8	DEVOLUTIVA DA CORREÇÃO DO PRÉ-PROJETO (online)	Rhaira Fernanda Ayoub Casalvara	
8	15/06/2020 À 29/06/2020	20	PREPARAÇAO DA PRÉ BANCA	Rhaira Fernanda Ayoub Casalvara	
9	17/09/2020	4	REUNIÃO PELO MEET PARA DETERMINAR	Rhaira Fernanda Ayoub Casalvara	

			MUDANÇA: REVISÃO BIBLIOGRAFICA		
10	30/09/2020	4	DEVOLUTIVA DA NOVA PROPOSTA	Bruna Fernanda Ayub Carabara	
11	15/10/2020	4	CORREÇÃO DO ARTIGO FINAL – PARTE 1	Bruna Fernanda Ayub Carabara	
12		4	CORREÇÃO DO ARTIGO FINAL – PARTE 2	Bruna Fernanda Ayub Carabara	

Total de Horas	Assinatura do acadêmico	Assinatura do Orientador
60 h	Bruna Fernanda Ayub Carabara	Marcela F. dos Reis

Data de recebimento do Coordenador	**Assinatura do Coordenador**

UniCesumar

ANEXO 1

DECLARAÇÃO REVISÃO LÍNGUA PORTUGUESA

(PREENCHER COM LETRA LEGÍVEL)

Eu, Graziela Pereira (nome completo), professor (a) de Língua Portuguesa, declaro, para os devidos fins e efeitos, e para fazer prova junto à Coordenação do curso de Biomedicina da **Universidade Cesumar – UNICESUMAR**, que realizei a correção gramatical do Trabalho de Conclusão de Curso intitulado (indicar o título do TCC) POTENCIAL APLICAÇÃO DE β-GLUCANOS DE Pleurotus ostreatoroseus POR MEIO DE NANOPARTÍCULAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA de autoria de Ana Sarah Grana Gonçalves e Rhaira Fernanda Ayoub Calsavara. (nome completo do acadêmico (a)).

Por ser verdade, firmo a presente declaração.

Maringá, 23 de novembro de 2020.

Graziela Pereira

Nome e/ou assinatura

ANEXO 2

FORMULÁRIO DE SOLICITAÇÃO DE FICHA CATALOGRÁFICA

Dados do solicitante

Nome Completo	Ana Sarah Arana Gonçalves Rhaira Fernanda Ayoub Casalvara
E-mail	ana_s.a.g@hotmail.com rhaira.fernanda@hotmail.com
Telefone Celular	(44)99941-7896 (44)99808-4730
Curso	Biomedicina

Dados do documento - TCC

Título completo	**POTENCIAL APLICAÇÃO DE β-GLUCANOS DE *Pleurotus ostreatoroseus* POR MEIO DE NANOPARTÍCULAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA**					
Orientador (a)	Marcela Funaki dos Reis					
Co-orientador (a)*	José Eduardo Gonçalves					
Número total de páginas	23					
Ano da defesa	2020					
Palavras-Chaves atribuídas pelo Autor (três)	Polissacarídeos fúngicos. Antimutagênicos. Nanotecnologia.					
Possui ilustração? *	Tabelas	Sim ( ) Não (X)	Quadros	Sim ( ) Não (X)	Figuras	Sim (X) Não ( )

*** Preencher somente se houver**

ANEXO 4 -

Termo de Depósito Tardio no REPOSITÓRIO DIGITAL UNICESUMAR (RDU)

(para TCCs enviados para periódicos científicos)

Eu, Ana Sarah Arana Gonçalves e Rhaira Fernanda Ayoub Casalvara, sob o R.A. 1724175-2 e 1703748-2, na qualidade de titular dos direitos morais e patrimoniais de autor da OBRA intitulado POTENCIAL APLICAÇÃO DE β-GLUCANOS DE *Pleurotus ostreatoroseus* POR MEIO DE NANOPARTÍCULAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA, apresentada como Trabalho de Conclusão de Curso – TCC ao curso de Biomedicina na Universidade Cesumar – UNICESUMAR em 12/11/2020.

Declaro que esse exemplar, depositado em sua forma digital, corresponde à versão final do TCC aprovado.

Autorizo a Universidade Cesumar - UNICESUMAR a inserir no Repositório Digital UniCesumar (RDU), sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o texto completo da obra citada, observando o item 3, parágrafo único do documento de Instruções Normativas para o Encaminhamento do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), a contar da data de inserção na AEP TCC na plataforma *Studeo*, para fins de leitura, impressão e/ou download, visando a divulgação da produção científica brasileira.

Maringá, 07 de dezembro de 2020.

Ana Sarah Arana G.

Rhaira Fernanda Ayoub Casalvara

_____

Nome e/ou assinatura do autor (a