

## ESTUDOS EXPERIMENTAIS SOBRE CORDYCEPS: PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DE ALZHEIMER E PARKINSON

Alyne Lara de Freitas<sup>1</sup>, Igor Perini Freitas<sup>1</sup>, Juliana M.S.F. Oliveira<sup>1</sup>, Wedson Correa dos Santos<sup>2</sup>

1. Acadêmicos do Curso de Biomedicina
2. Mestre em Ciências Farmacêuticas – Docente Multivix – Vitória

### RESUMO

As doenças neurodegenerativas são representadas por disfunções clínicas relacionadas à deterioração cerebral progressiva. Os subtipos existentes caracterizam-se quanto à etiologia, idade, apresentação e evolução clínica e patologias associadas. A doença de Alzheimer (DA) e a doença de Parkinson (DP) são os subtipos com maior prevalência. Os tratamentos existentes atualmente trazem aos pacientes alguns efeitos colaterais significativos e não possuem efeito preventivo a longo prazo, ou seja, se tornam tóxicos à medida que a doença avança. Estudos indicam uma possibilidade terapêutica ideal para as doenças de DA e DP, onde pudesse retardar e ou interromper a progressão da doença, com terapias neuroprotetoras e neurorestauradoras, então, o foco deste estudo, é demonstrar a utilização potencial do fungo *Cordyceps militaris*. Portanto, este trabalho teve como objetivo analisar os efeitos do uso do *Cordyceps* e sua espécie em específico o *Cordyceps militaris*, no tratamento das doenças Alzheimer e Parkinson. Para isso, foi realizado um estudo de revisão de literatura, no período entre o ano de 2007 a novembro de 2022, nas bases de dados Google Acadêmico, Pubmed para seleção dos artigos principais, e Begell House digital library e Elsevier para as primeiras leituras exploratórias. A partir da análise dos artigos científicos experimentais em animais, foi observado que o uso do *Cordyceps militaris* no tratamento das doenças de Alzheimer e Parkinson se demonstrou eficaz, mostrando suas ações benéficas no cérebro, tais como, efeitos antioxidantes, anti-inflamatório, anticancerígeno, regenerativo, de desempenho e neuroprotetor.

Palavras-chave: Alzheimer; Parkinson; cordyceps militaris; cordicepina; beta-amiloide.

## 1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento e a expectativa de vida dos brasileiros aumentou exponencialmente, verificando o crescimento de síndromes neurológicas como a Doença de Alzheimer (DA), onde 50% da população idosa brasileira podem desenvolver ou já possuem a demência, tornando-a um problema de saúde pública. Vale ressaltar, que a DA não corresponde a um processo natural do envelhecimento, porém sim influenciada por fatores genéticos além de fatores ambientais e no mundo cerca de 35,6 milhões de pessoas são acometidas com DA e até 2030 a doença pode atingir cerca de 65,7 milhões de idosos (DE ALMEIDA, 2022).

DA é uma patologia degenerativa cerebral, irreversível e progressiva, que acomete o hipocampo cerebral e áreas corticais comprometendo a cognição e memória do indivíduo, a fisiopatologia da DA permanece desconhecida (DE ALMEIDA, 2022).

A doença de Parkinson (DP), também se apresenta como uma doença neurodegenerativa e progressiva, considerada como a segunda doença neural mais frequente na população idosa, ficando atrás apenas da DA, com prevalência dos casos após os 50 anos, sendo 2% dos idosos acima dos 65 anos, e 4% dos maiores de 85 anos. A DP caracteriza-se pela morte de neurônios dopaminérgicos na substância nigra pars compacta, acúmulo de proteína alfa-sinucleína agregada ao tecido neuronal, formando os corpúsculos de Lewy (DA CONCEIÇÃO, 2022).

Nos casos diagnosticados de DA, atualmente os tratamentos disponíveis utilizam-se majoritariamente fármacos anticolinesterásicos (SHARMA, 2019), entretanto essa abordagem terapêutica se torna limitada quanto a eficácia de ação do medicamento, por encontrar dificuldades em atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), um complexo sistema de proteção do Sistema Nervoso Central (SNC) (PARDRIDGE, 2012).

Com o diagnóstico estabelecido da DP, atualmente a ciência não dispõe de tratamentos que possam reverter o quadro degenerativo neuronal, mas que aliviam e/ou retardam a progressão da doença (SILVA, 2021). Os planos terapêuticos da DP são indicados conforme o estágio da doença, no geral não é recomendado abordagens medicamentosas em sintomas leves da demência, pelos efeitos colaterais acentuados dos medicamentos. Já em estágios avançados dos sintomas (PINHEIROS, 2018), a literatura demonstra o uso do inibidor da MAO-B a Selegilina e Rasagilina, como estratégia de retardar por um período o uso da Levodopa. Contudo, estudos não evidenciaram benefícios como o efeito neuroprotetor (SPINDLER, TARSY, 2020). Diante desse cenário, nosso estudo busca analisar, através de uma revisão da literatura, a aplicação terapêutica do fungo *Cordyceps*, da espécie *Cordyceps militaris*, no tratamento das doenças de Alzheimer e Parkinson.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1. COMO AS DOENÇAS ATUAM NO ORGANISMO DE UM ENFERMO.

O Alzheimer e o Parkinson são doenças neurológicas degenerativas que causam perda de memória e disfunções cognitivas, mais comum em idosos, causando morte neural progressiva e irreversível. Um estudo, através de uma pesquisa, diz que cerca de 3% das pessoas brasileiras com 60 anos ou mais são portadoras de Parkinson e estima-se que em 2030 tenha mais de 630 mil pessoas portando essa doença nesta faixa-etária (DORSEY et al., 2007).

Estudos sugerem que grande possibilidade dessas doenças se desenvolverem está devido à redução de acetilcolina, neurotransmissor distribuído em todo o sistema nervoso autônomo, e ao acúmulo dos peptídeos Beta-Amiloides ( $\beta$ A) e TAUs, proteína que se estende pelo ramo neural e sua principal função é a de estabilidade dos microtúbulos cerebrais, que ao se juntarem formarão uma placa pegajosa e emaranhados capazes de bloquear as sinapses das células nervosas (HE et al., 2021).

## 2.2. A ANGIOPATIA AMILÓIDE CEREBRAL E AS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

De acordo com VIEIRA et al., (2014), a chamada Angiopatia Amilóide Cerebral (AAC) é uma doença caracterizada pela deposição de proteína Beta-amiloide ( $\beta$ A) nas camadas média e adventícia de arteríolas encefálicas ou leptomeníngicas (Sereniki e Vital, 2008), como consequência, ocorre uma maior fragilidade do endotélio cerebral, deixando os vasos mais fracos, afetando a ação da acetilcolina na vasodilatação e percepção sensorial. No SNC, o depósito de  $\beta$ A causará uma disfunção na barreira hematoencefálica, a qual regula a passagem de substâncias, acarretando a formação das placas pegajosas de Senis (SP), observadas nos enfermos com a doença do Alzheimer, assim, essas placas irão dificultar a passagem nutricional e de eletrólitos no encéfalo. (HE et al., 2019). Com isso há uma morte tecidual progressiva e irreversível, evidenciada pelos danos à massa cinzenta e branca cerebral (ROBBINS et al., 2016).

A respeito da formação de  $\beta$ A, a Gama-secretase ( $\gamma$  - secretase) é um complexo molecular que cliva proteínas que passam pelas membranas e também produz peptídeos Beta-amiloides como  $\beta$ A40 e  $\beta$ A42, este último tem maior probabilidade de resposta patogênica, maior tendência de oligomerização, polimeriza monômeros ligados entre si, e tem tendência para acúmulo relacionado a formação de placas senis, essas que irão dificultar as sinapses neurais além de deixar resquícios neurotóxicos. Julga-se que tratar com a diminuição da produção de  $\beta$ A42, como também prevenindo a acumulação, seja uma forma eficiente para tratamento (OLCH, et al., 2018).

## 2.3. TAU

O TAU é conhecido por ser um marcador de doenças neurológicas, que desempenha um papel importante na regulação dos microtúbulos cerebrais os mantendo estáveis (MIN et al., 2021). Pessoas portadoras de Alzheimer apresentam conjuntos de TAU emaranhados e modificados que atrapalham as sinapses neurais. Diferente do da proteína Beta-amiloide, que termina em certo

estágio da doença, a proteína TAU tende a se acumular à medida que a doença progride. Desse modo, é importante no monitoramento da doença assim como o diagnóstico de imagem por fluorescência, um exame aliado indicado por conseguir detectar agregados de TAU e presença de  $\beta$ A, em tempo real e com alta sensibilidade, podendo vir a ser um método de diagnóstico precoce (MIN et al., 2021).

#### 2.4. MEDICAMENTOS E EFEITOS COLATERAIS

As poucas medicações utilizadas no tratamento na DA e DP, visam diminuir a deposição de beta-amiloides, remoção de radicais livres e inibição da acetilcolinesterase . Todavia, não mostram efeitos preventivos à medida em que as doenças progridem, além de apresentarem toxicidade ao organismo e possuírem efeitos colaterais significativos. Fitoterápicos, em específico o *Cordyceps*, em relação às doenças citadas apresentam mínimas reações e se mostram tão eficientes quanto, atuando conforme a progressão das doenças, capacitados a retardar mais o processo, melhorando o desempenho cognitivo, de memória, entre outros quesitos no corpo (DA SILVA et al., 2021).

#### 2.5. PESQUISA PRIMÁRIA RÁPIDA

Segundo o artigo de LEE et al., (2016) a isquemia pode trazer danos neurais e favorecer a ocorrência de doenças neurodegenerativas. O fungo *Cordyceps* mostra-se eficiente no tratamento de curto prazo em experimentações com lesões por isquemia induzida, sendo capaz de impedir a apoptose no hipocampo, otimizando a expressão do receptor de tropomiosina quinase B (TrkB), responsável junto ao Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), na formação de sinapses, na manutenção e reestruturação dos neurônios os mantendo saudáveis. A acetilcolina (ACh) é um dos principais neurotransmissores em nosso corpo, sendo a sua reposição uma das bases de ações de alguns dos medicamentos para estas doenças, neste sentido, como alternativa de tratamento, o fungo cordyceps pode promover a inibição da

acetilcolinesterase, enzima responsável pela degradação da ACh, levando a uma maior disponibilidade (GONÇALVES e OUTEIRO, et al., 2016).

## 2.6. CORDYCEPS

O *Cordyceps* é um gênero de fungo com mais de 500 espécies, na medicina é conhecido pelo papel farmacológico, medicamentos tendo-o como princípio ativo são procurados devido a presença de cordicepina (3'-Desoxiadenosina), um ativo isolado que possui efeitos benéficos (CERRI, et al., 2019) com ação regenerativa, antioxidante, e anti-inflamatórios, sendo estudado por potencial efeito anticancerígeno, interceptando radicais livres que contribuem para o envelhecimento e danos celulares responsáveis por originar doenças (LEE, et al., 2016).

Inicialmente a espécie *Cordyceps sinensis* era usada nas suplementações e nos medicamentos, porém por ser uma espécie endêmica, de cultivo difícil, crescimento singular, com processo de simbiose longo e pela grande demanda, fez com que pesquisadores buscassem uma espécie semelhante, que agiria de maneira similar. A espécie escolhida foi a *Cordyceps militaris*, pela praticidade dos experimentos, podendo ser cultivada como também de forma in vitro em laboratórios (JEĐREJKO, et al., 2021).

## 2.7. ESPÉCIE CORDYCEPS MILITARIS

O *Cordyceps militaris*, originário da Ásia, é um ascomiceto endoparasita de artrópodes em sua forma orgânica, invade seus hospedeiros se beneficiando dos nutrientes até levá-los à morte. A busca por novos tratamentos fez com que o fungo ganhasse espaço na área da medicina, suas características neuroprotetoras, permitem sua consideração no tratamento das doenças citadas anteriormente (HE, et al., 2018).

Segundo LIU, et al., (2016), esse fungo oferece aprimoramento do fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e (IL)-1 $\beta$ . O TNF- $\alpha$ , é secretado por macrófagos, e

disfunções dele (aumento) proporcionam uma maior atividade inflamatória e aparição tumoral. Já a interleucina (IL)-1 $\beta$ , funciona como fator ativador linfocitário, quando se tem processo inflamatório irá sinalizar o agrupamento das células no local. Experimentos feitos em grupos de camundongos garantem uma grande eficiência. Em 30 dias, as taxas imunológicas podem melhorar, tendo como exemplo índices do baço e do timo bem como da linha linfática, plaquetas e imunoglobulinas, evitando o estresse oxidativo pela ação antioxidante no organismo (LIU, et al., 2016).

Além da cordicepina, como citado anteriormente, o *Cordyceps* possui vários ativos como ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) presente no sistema nervoso central sendo um dos principais neurotransmissores inibidores, polissacarídeos, glicoproteínas (lectinas), glicolípidos, D-manitol, magnésio, potássio, selênio e enxofre, e ergotioneína (ER), um aminoácido antioxidante natural, mostrando mais uma vez ação contra estresse oxidativo (JEŃDREJKO, et al., 2021). Este fungo projeta uma excelente resposta à deposição de  $\beta$ A42 para ser um neuroprotetor. Observa-se que em relação ao grupo controle, as proteínas quinases catalisadas das fosforilações serão reduzidas até se tornarem células gliais, estimuladas pelo *Cordyceps militaris*.

Com isso, dos resultados mostrados, as células tratadas com o fungo terão eficiência relativamente maior do que as do grupo controle, com uma maior correspondência neural em relação à expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), Biomarcador associado com os problemas cognitivos relacionados ao Parkinson, Alzheimer, e aos distúrbios psiquiátricos (HE, et al., 2019).

## 2.8. A IMUNOLOGIA E O CORDYCEPS

A respeito da parte imunológica, a cordicepina atua como inibidor de transcrição e componente anti-inflamatório. Segundo CHENG e XIAOYING (2019), experimentos em camundongos induzidos a 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), um tipo de droga usada para estudos da doença de parkinson em animais que compromete parte de seus

neurônios dopaminérgicos e atividades motoras, teve resultados positivos ao uso do fungo. A cordicepina funciona de modo a diminuir os distúrbios causados pela administração dos ativos nas cobaias. Quando analisado em linhagem PC12, reduziu o estresse citotóxico, irá atenuar os efeitos da doença de parkinson, pois as vias de sinalização TLR (Toll-Like) e NF-κB serão inibidas.

Como dito anteriormente, a massa cinzenta cerebral é afetada pelas doenças neurológicas, por conta das disfunções desencadeadas no organismo (GONÇALVES, OUTEIRO, et al., 2016). A cordicepina presente no fungo ademais apresenta efeitos contra apoptoses celulares sendo capaz de reverter as lesões (LEE, et al., 2016).

Além disso, as enzimas protetoras, de exemplo a glutathione peroxidase que faz parte do sistema antioxidante, protege os tecidos celulares visando garantir sua integridade e atenuando os efeitos de neurotoxicidade. Em exemplo, induzidos por 6-hidroxidopamina (6-OHDA), uma neurotoxina inibidora de atividades mitocondriais que tem contingências para lançar quantidades de radicais livres no organismo (OLATUNJI, et al., 2016).

Quando o organismo passa por algum tipo de estresse o corpo ativa vias intracelulares (CHUNYAN, et al., 2019). Para a parte cerebral relacionada ao fungo *Cordyceps militaris* a via p38 é uma das mais importantes, envolvendo a MAPK (proteína quinase ativada por mitógeno), visto que contribui na formação de citocinas inflamatórias, nas transcrições de genes que contribuem para o estresse. Os ativos presentes no fungos têm capacidade de regular a transcrição de RNAm (ácido ribonucleico mensageiro, tendo em vista essas informações acredita-se que o fungo inibirá as transcrições inflamatórias (HE, et al., 2021).

## 2.9. O CORDYCEPS E INFLAMASSOMA NLRP3

O *Cordyceps militaris* Tem poder para poder aumentar de maneira relevante as taxas de adenosina 5'-trifosfato (ATP), revertendo a fragmentação mitocondrial a mantendo em sua forma original, diminuindo as taxas de espécies

reativas de oxigênio (ROS). O mais importante será que pode promover a inibição de componentes inflamassoma NLRP3, que é um complexo inflamatório notável ligado a citocinas pró-inflamatórias e as mitocôndrias são excelentes reguladoras na ativação do inflamassoma (ALARCÓN-AGUILAR, et al., 2019). Acerca do Parkinson (DP), o mal funcionamento neural ligado à inflamação estará ligado ao começo da doença (ZHANG, et al., 2021).

DPR1 é um composto proteico da família da dinamina de GTPases, enzimas hidrolases, localizado em sua maioria no cortisol, tem estreita relação com inflamassoma NLRP3, em pauta poderá exercer atribuições de fissão mitocondrial. A cordicepina desencadeará uma função protetora da mitocôndria, protegendo suas organelas e mantendo sua morfologia intacta, tem poder para bloquear atividades de DPR1, operando também como ativador de AMPK (A proteína quinase ativada por AMP), uma proteína sensora de energia que é ativada quando AMP ou ADP fazem deslocamento da molécula de ATP ligada a um sítio regulador  $\gamma$  (ZHANG, et al., 2021).

## 2.10. GLICEMIA E AS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

O cérebro é um órgão que funciona à base de glicose, isto é, em média ele utiliza 5,6 miligramas de glicose por cada 100 gramas de cérebro por minuto. Com glicose terá ATP e com ATP terá a energia que servirá de suprimento para as células ali presentes, garantindo funcionamento neural (MURRAY, et al., 2016).

O corpo humano sintetiza a própria glicose quando não há ingestão na alimentação diária e relacionados à isso existem importantes meios aos quais são utilizados como sintetizadores, estes que são: Corpos cetônicos; glicogênio que estão nos músculos e no fígado; triglicerídeos (RAMOS, et al., 2017). Alterações glicêmicas são de extrema importância na vigília, o equilíbrio é necessário para um neurônio saudável e quando não há irá corroborar para disfunções a longo prazo, como parkinson e alzheimer (FREIRE, et al., 2012).

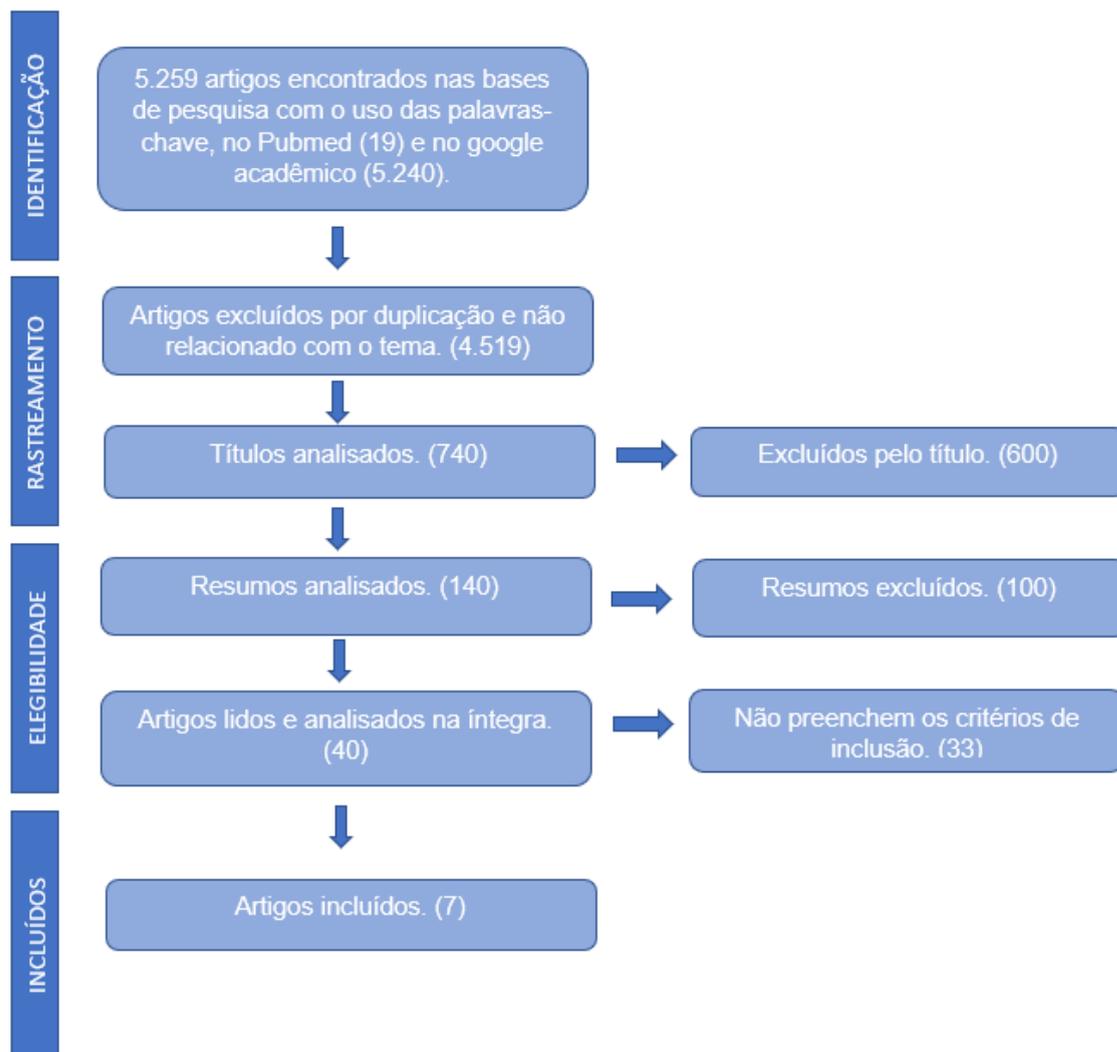
Aumento do colesterol, triglicérides e LDL acaba por desencadear uma falha da homeostase metabólica, e como visto anteriormente o *Cordyceps* apresenta funções neuroprotetoras, anti-inflamatórias e hepatoprotetoras além de ajudar a abaixar as taxas de glicose, LDL, colesterol e triglicérides no sangue (FREIRE, et al., 2012).

### **3. METODOLOGIA**

Para este trabalho, foi feito uso do modelo revisão sistemática para somar conhecimento na base de pesquisa de artigos científicos do Google acadêmico e Pubmed datados entre os anos de 2007-2022. As palavras-chave utilizadas foram: Alzheimer; Parkinson; cordyceps militaris; cordicepina; beta-amiloide.

Foi realizada a leitura sobre o tema por meio de artigos científicos , sendo estes selecionados visando maior adequação ao tema proposto. Após a seleção, foi feita uma leitura crítica para compreensão do tema e análise.

FIGURA 1- Fluxograma referente aos critérios definidos para as escolhas dos artigos



Fonte: Produzido por DE FREITAS Alyne, FREITAS Igor, OLIVEIRA Juliana, 2022.

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir, dados retirados de sete artigos científicos experimentais em animais que mostram a eficiência do *Cordyceps*, que possibilitam o tratamento de doenças neurológicas como Parkinson e Alzheimer.

Ano/Publicação	Autor	Modelo do ensaio	Materiais e Métodos	Resultados
2018	He Mei Tong, et al.	Camundongos machos de 5 semanas.	Experimental. 100 ou 200mg/kg do extrato etanólico do <i>Cordyceps militaris</i> injetados por 2 semanas nos modelos.	Os estudos de revisão revelaram que o <i>Cordyceps militaris</i> após injeção do composto em organismos vivos (camundongos), apresentou um potencial terapêutico de neuroproteção do hipocampo, recuperação neuroinflamatória, redução dos efeitos antioxidantes e melhorias cognitivas significativas.
2021	Wei Pengju, et al.	camundongos machos.	Extrato aquoso do <i>Cordyceps militaris</i> administrado por uma semana duas vezes ao dia por uma via intraperitoneal nos modelos induzidos por TBI.	A cordicepina reduz estresse neural assim como sua perda nos modelos testados, sem prejudicar a massa branca cerebral, teve efeitos anti-inflamatórios após as

				lesões induzidas.
2016	Lee SH, et al.	Gerbos da Mongólia machos adultos de 14 semanas.	Extrato aquoso do <i>Cordyceps militaris</i> .	Os resultados expõem que o fungo tem poder de inibir uma apoptose gerada por uma isquemia induzida. Tendo capacidade de melhorar as expressões de BDNF e TrKB no hipocampo cerebral, mostrando sua efetividade para benefícios em danos sobre a memória de curto prazo.
2019	Chunyan Cheng e Xiaoying Zhu.	Ratos machos de 5 a 7 semanas.	A injeção de MPTP aplicada nos modelos a serem induzidos ao Parkinson, tratados com a cordicepina do <i>Cordyceps sinensis</i> .	Referente ao experimento. A cordicepina foi capaz de inibir a perda neural dopaminérgica, na massa cinzenta do cérebro, diminuindo ação citotóxica em PC12,

				além ter efeito positivo inibindo as vias de sinalização TLR/NF-κB.
2021	Zhang XL, et al.	Ratos machos de 8 semanas.	Teste de atividade de campo ao administrar oralmente 10 mg/kg de cordicepina em Modelos induzidos ao Parkinson(PD) com dose unilateral de rotenona.	A cordicepina mais uma vez se mostra eficiente. Os modelos com Parkinson reagiram de forma positiva ao fungo e a cordicepina administrada na ativação do inflamassoma NLRP3 <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> , ação protetora neuronal dopaminérgica . Como também na regulação mitocondrial sem mudar sua forma estrutural e fisiológica.
2019	Ashfaq Ahmad, et al.	Ratos com 10 semanas de vida.	Os roedores foram mantidos 1 semana em temperatura, umidade controladas, e comida e água à vontade, com ciclo de dia e noite de 12h cada.	Uma dosagem de fisetina (20 mg/kg) se mostrou eficiente no combate ao estresse oxidativo, inflamação, neurodegener

				ação e disfunções de memória.
2019	Mei Tong He, et al.	Células c6 gliais.	Foram separadas células gliais em 6 grupos, sendo aplicado em 4 desses grupos concentrações diferentes de peróxido de hidrogênio + <i>Cordyceps militaris</i> .	O estudo demonstrou que o fungo consegue atenuar significativamente danos causados em células gliais, por estresse oxidativo, regulando a COX-2 e iNOS (óxido nítrico sintase).

---

**Fonte: Produzido por DE FREITAS Alyne, FREITAS Igor, OLIVEIRA Juliana, 2022.**

A partir dessa revisão sistemática, nossos resultados são positivos para o uso do fungo *Cordyceps* e da espécie *Cordyceps militaris* no tratamento de doenças neurológicas (Alzheimer e Parkinson), podendo ser usado como fitoterápico de longo prazo.

Como dito anteriormente, por ter efeitos antioxidantes, regenerativos, de desempenho, anti-inflamatórios, anti cancerígenos e combate radicais livres (LEE, et al., 2016). Tem semelhanças com o *Cordyceps sinensis* e também tem fácil crescimento in vitro laboratorial (JEŃDREJKO, et al., 2021) E por ter em sua combinação principalmente a cordicepina e ativos neuroprotetores capazes de restabelecer danos neurais dopaminérgicos. Como também sua resposta à  $\beta$ A42, que o agrupamento impede o funcionamento neural e o fungo age sobre (HE, et al., 2019). É um bloqueador citotóxico de vias inflamatórias (CHUNYAN, et al., 2019). O *Cordyceps militaris* aumenta ATP sem prejudicar a forma estrutural das mitocôndrias (reguladoras na ativação do inflamassoma) e é capaz de inibir componentes do inflamassoma NLRP3. (ALARCÓN- AGUILAR, 2019) e o *Cordyceps* apresenta funções neuroprotetoras, anti-inflamatórias e

hepatoprotetoras além de ajudar a diminuir as taxas de glicose, LDL, colesterol e triglicerídeos no sangue (FREIRE, et al., 2012).

O artigo de TSAI, (2015) diz que o Polissacarídeo extracelular (EPS) também é um ativo que está presente nas espécies de *Cordyceps*, pode ser usado tanto como base alimentar quanto medicinal. Se tratando de medicamentos, os polissacarídeos do *Cordyceps militaris* exibem atividade que também irão exercer bloqueio da acetilcolinesterase (AChE). A adenosina é um nucleosídeo endógeno com atribuição cerebral sendo responsável pelas células gliais, contratilidade miocárdica e pelos neurônios, receptora de A1 e A2 (receptores de inibição), tendo o segundo envolvido no processo neurodegenerativo. Atuando também na via microglia, impedindo o processo inflamatório e os danos, como dito anteriormente a respeito do cordyceps os tornando semelhantes em seus processos de ação. Suponha-se que ao ter tratamento com o fungo as citocinas responsáveis pelo desenvolvimento inflamatório serão reduzidas do mesmo modo que se utilizar adenosina (WEI, et al., 2021).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Alzheimer e Parkinson são doenças sem cura com tratamentos que em sua maioria visam acesso a neurotransmissores, porém causam reações em alguns pacientes e infelizmente são doenças que infelizmente se não tratadas o caso de piora é rápido. Desse modo mais buscas são feitas a cada dia para atenuar a situação e melhorar os casos além de abranger mais o ramo medicinal e da ciência, o fungo *Cordyceps* e sua espécie *Cordyceps militaris* foram considerados por conta de já vir sendo usado e de como suas ações são benéficas para a saúde.

Aos achados referente ao fungo, existem mais artigos relacionados ao Alzheimer do que o Parkinson e poucos são os ensaios clínicos com o *Cordyceps*, encontrados apenas dois de relevância envolvendo a espécie *Cordyceps militaris* em si mas não se tratando da neurologia e sim da imunidade o que não deixaria de estar associado, às pesquisas garantem resultados promissores com o uso do fungo. Portanto, para essas doenças, optar pelo uso

fitoterápico do fungo *Cordyceps militaris* pode ser, segundo estudos em animais, citados nesta revisão, uma forma menos prejudicial, com poucas reações adversas se comparadas com os medicamentos existentes para tratamento, sendo quase nenhuma, por seus efeitos satisfatórios. Entretanto, mais ensaios clínicos envolvendo a parte neurológica com o *Cordyceps militaris* devem ser feitos, principalmente seus efeitos em humanos. Em relação a biomedicina, se torna de estreita ligação com essa parte, de estar colaborando com a área de pesquisa, podendo estar inserindo biomédicos nos ensaios clínicos futuros, assim como possibilitando também talvez uma não tão distante nova forma de tratamento para Alzheimer e Parkinson com o estudo desse fungo.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alarcón-Aguilar A, et al. *Dinámica mitocondrial en las enfermedades neurodegenerativas*. **Gac Med Mex**. v. 155, n. 3, p. 276–283. 2019.

Ashraf, S., Radhi, M., Gowler, P. et al. *The polyadenylation inhibitor cordycepin reduces pain, inflammation and joint pathology in rodent models of osteoarthritis*. **School of Pharmacy, University of Nottingham**. v 4696, p 1-17. 2019

Bernardo, V. et al. O novo “superpoder” dos cogumelos – a ergotioneína. **Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas**. v. 10, n. 1, p 1-6. 2021.

Cheng, Chunyan. Xiaoying, Zhu. *Cordycepin mitigates MPTP-induced Parkinson's disease through inhibiting TLR/NF-κB signaling pathway*. **Life sciences** vol. 223. p. 120-127. Abr. 2019.

DA CONCEIÇÃO, Ritaley Nogueira dos Santos, et al. Análise Epidemiológica de pacientes com doença de Parkinson nos últimos 5 anos nas regiões brasileiras. **Revista de Saúde**, v. 13, n. 1, p. 61-66, 2022.

Da Silva, T, et al. A IMPORTÂNCIA DOS TRANSMISSORES E MODULADORES NEURAIS EM DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS. **Revista eletrônica Estácio Recife**. v. 6, n. 2, p 1-15. Mar. 2021.

DE ALMEIDA, Carolina Rocha et al. Análise do panorama epidemiológico brasileiro da doença de Alzheimer de 2008 a outubro de 2020. **Revista de Saúde**, v. 13, n. 1, p. 54-60, 2022. Acesso em 28/10/2022.

de Bekker, C., Ohm, RA, Loreto, RG *et al.* A expressão gênica durante o comportamento de mordida de formigas zumbis reflete a complexidade subjacente à manipulação comportamental de parasitas fúngicos. **BMC Genomics**. v 16, n. 620, p 1-23. Ago 2015.

D'Oca, Marcelo Gonçalves Montes, et al. Derivados graxos do ácido  $\gamma$ -aminobutírico  $\alpha$ - $\beta$ -dissubstituídos (híbridos gaba-ácidos graxos). n 54, p. 1-18. Nov. 2016.

Dorsey ER, et al. *Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030*. **Neurology**. v 68, n 5, p 384-6. 2007.

Freire Dos Santos L, Rubel R, Bonatto SJ, et al. Cordyceps sinensis biomass produced by submerged fermentation in high-fat diet feed rats normalizes the blood lipid and the low testosterone induced by diet. **EXCLI J**. v 3, n 11, p 767-775 Dez. 2012. .

Garbayo E, Aymerich MS, Ansorena E, Lanciego JL, Blanco-Prieto MJ. *Terapias neuroprotectoras y neurorestauradoras en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson [Neuroprotective and neurorestorative therapies for the treatment of Parkinson's disease]*. **An Sist Sanit Navar**. v 29, n 3, p 325-335. Dez. 2006

GONÇALVES, S.; OUTEIRO, T. A disfunção cognitiva nas doenças neurodegenerativas. **Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano**, v. 12, n. 3. Ago. 2016.

He MT, et al. Caterpillar Medicinal Mushroom, Cordyceps militaris (Ascomycetes), Protects A $\beta$ 1-42-Induced Neurologic Damage in C6 Glial Cells.

**International Journal of Medicinal Mushrooms.** v 22, n 12 1203-1213 Dec. 2020.

He MT, et al. *Caterpillar Medicinal Mushroom, Cordyceps militaris (Ascomycota), Attenuates A $\beta$ 1-42-Induced Amyloidogenesis and Inflammatory Response by Suppressing Amyloid Precursor Protein Progression and p38 MAPK/JNK Activation.* **International Journal of Medicinal Mushrooms.** v 23, n 11, p 71-83. Nov. 2021.

He MT, et al. Protective role of *Cordyceps militaris* in A $\beta$ 1-42-induced Alzheimer's disease in vivo. **Food Sci Biotechnol.** v 28, n 3, p 865-872. Dec 2018.

Jędrejko, Karol Jerzy et al. "Cordyceps militaris: An Overview of Its Chemical Constituents in Relation to Biological Activity." **Foods (Basel, Switzerland)** v 10, n 11, p 1-24. Out. 2021.

KUMAR, VINAY. Robbins & Cotran, **patologia: Bases patológicas das doenças.** 9.ed. Rio De Janeiro: Elsevier, 2016.

Lee SH, et al. *Aqueous extract of Cordyceps alleviates cerebral ischemia-induced short-term memory impairment in gerbils.* **Journal of Exercise Rehabilitation.** v 12, n 2, p 69-78. Abr. 2016.

Liu, J. et al. *Immunomodulatory and antioxidative activity of Cordyceps militaris polysaccharides in mice.* **International Journal of Biological Macromolecules.** 2016. v 86, p 594-598.

Maria Luísa Cerri et al. Comparação Entre Métodos de Fermentação Para Crescimento do Fungo Cordyceps militaris. In: **VII SIMPÓSIO DE BIOQUÍMICA E BIOTECNOLOGIA, 2019.** v 2, n 114478, p 1-5. Set. 2019..

Min, Changho, et al. *Development of Fluorescent Small Molecules for Imaging of Alzheimer's Disease Biomarkers.* **Applied Chemistry for Engineering,** v 32, n. 1, p 1-9. Fev. 2021.

Murray S, et al. *Recent studies of the effects of sugars on brain systems involved in energy balance and reward: Relevance to low calorie sweeteners.* **Physiology and behavior.** v 164, p 504-508. 2016.

Olatunji, Opeyemi J et al. *Cordycepin protects PC12 cells against 6-hydroxydopamine induced neurotoxicity via its antioxidant properties.* *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie.* v 81, n 7, p 7-14. Jul. 2016.

Olch J, Ettcheto M, Petrov D, et al. Review of the advances in treatment for Alzheimer disease: Strategies for combating  $\beta$ -amyloid protein. Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína  $\beta$ -amiloide. **Sociedade Española de Neurologia (Eng Ed).** v 33, n 1, p 47-58. Jan. 2018.

PARDRIDGE, William M. Drug transport across the blood–brain barrier. *Journal of cerebral blood flow & metabolism*, v. 32, n. 11, p. 1959-1972, 2012.

Ramos VW, Batista LO, Albuquerque KT. *Effects of fructose consumption on food intake and biochemical and body parameters in Wistar rats.* **Rev Port Cardiol.** v 36, n 12, p 937-941. Dez. 2017.

Sereniki, Adriana, and Maria Aparecida Barbato Frazão Vital. 2008. "A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos." *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul* 30 (1). <https://doi.org/10.1590/S0101-81082008000200002>.

SHARMA, Kamlesh. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics. *Molecular medicine reports*, v. 20, n. 2, p. 1479-1487, 2019.

SILVA, Ana Beatriz Gomes et al. Doença de Parkinson: revisão de literatura. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 5, p. 47677-47698, 2021.

Tsai, Cheng-Han et al. *Finding of polysaccharide-peptide complexes in Cordyceps militaris and evaluation of its acetylcholinesterase inhibition activity.* **Journal of food and drug analysis.** v 23, n 1, p 63-70. Mar. 2015.

Vieira, Gabriel. et al. *The deposition of amyloid-beta peptide and the vascular lesions in Alzheimer's disease.* **J Health Biol sci.** v 2, n 4, p 218-223. Dez. 2014.

WEI, Pengju et al. *Cordycepin confers long-term neuroprotection via inhibiting neutrophil infiltration and neuroinflammation after traumatic brain injury.* **Journal of neuroinflammation.** v 18, n 137, p 1-17. Jun. 2021.

Yuan, Guangxin et al. *"Improvement of Learning and Memory Induced by Cordyceps Polypeptide Treatment and the Underlying Mechanism. Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM vol. 2018 9419264.* **College of Pharmacy.** v 2018, n 9419264, p 1-12. Mar. 2018.

Zhang XL, et al. *Anti-inflammatory and neuroprotective effects of natural cordycepin in rotenone-induced PD models through inhibiting Drp1-mediated mitochondrial fission.* **Neurotoxicology.** v. 84, p. 1-13. Fev 2021.