

# O USO DO EXTRATO DO COGUMELO CORDYCEPS MILITARIS NA ROTINA VETERINÁRIA

---

## REVISÃO CIENTÍFICA



## Introdução

O *Cordyceps militaris* é um cogumelo utilizado na medicina tradicional chinesa, sendo classificado como um fungo entomógeno (que parasita insetos) pertencente à família *Ascomycotina*. SHWETA & KOMAL (2023) relatam seu uso no sistema de saúde da China desde tempos imemoriais, sendo utilizado como produto medicinal há mais de 3000 anos. Seus usos na medicina tradicional chinesa vão do tratamento de disfunção pulmonar e renal, controle da hiperglicemia e hiperlipidemia, fadiga, tratamento de suor noturno, preocupações com fertilidade, arritmias e outras doenças cardíacas.

Durante as últimas décadas, muitos princípios bioativos produzidos pelos fungos *Cordyceps* spp. foram isolados e caracterizados. Estes incluem ácido cordicéptico (d-manitol), cordicepina, oficordina, polissacarídeos, aminoácidos, galactosaminoglicano, ácidos nucleicos, esteroides e l-triptofano (TANG; EISENBRAND, 1992; NAMBA, 1993; HUANG et al., 2003).

Essas substâncias são responsáveis pelos vários efeitos terapêuticos já documentados, incluindo efeitos imuno reguladores (ZHU et al., 1998a, b; AHN et al., 2000; ZHOU et al., 2002), anticâncer (MÜLLER et al., 1977), antibacterianos (AHN et al., 2000), antifúngicos (SUGAR E MCCAFFREY, 1998),

larvicidas (KIM et al., 2002) e antioxidantes (LI et al., 2001; TSAI et al., 2001).

Na medicina veterinária seu uso ainda está no início, mas diversos produtos à base deste e de outros cogumelos já se encontram disponíveis nos mercados da Europa e EUA.

## Principais ações biológicas

Em uma revisão sobre os usos medicinais do *Cordyceps militaris* SHWETA & KOMAL (2023) afirmam que dentro do seu gênero ele é a segunda espécie mais frequentemente estudada. O controle da glicemia e da hipolipidemia, suas ações antitumorais, antimicrobianas, antivirais, antiprotozoárias, anti-inflamatórias, neuroprotetoras, antioxidantes e imuno protetoras foram todas relatadas na literatura (DAS et al, 2010; OLATUNJI, et al. 2018).

*C. militaris* possui uma ampla variedade de atividades farmacológicas, incluindo a capacidade de diminuir a inflamação, bem como efeitos antioxidantes, antitumorais, antimetastáticos, imunomoduladores, hipoglicêmicos e esteroidogênicos, conforme mostrado na Figura 1 abaixo. Nas seções subsequentes deste artigo iremos abordar as principais ações, e as de maior interesse para a clínica veterinária.

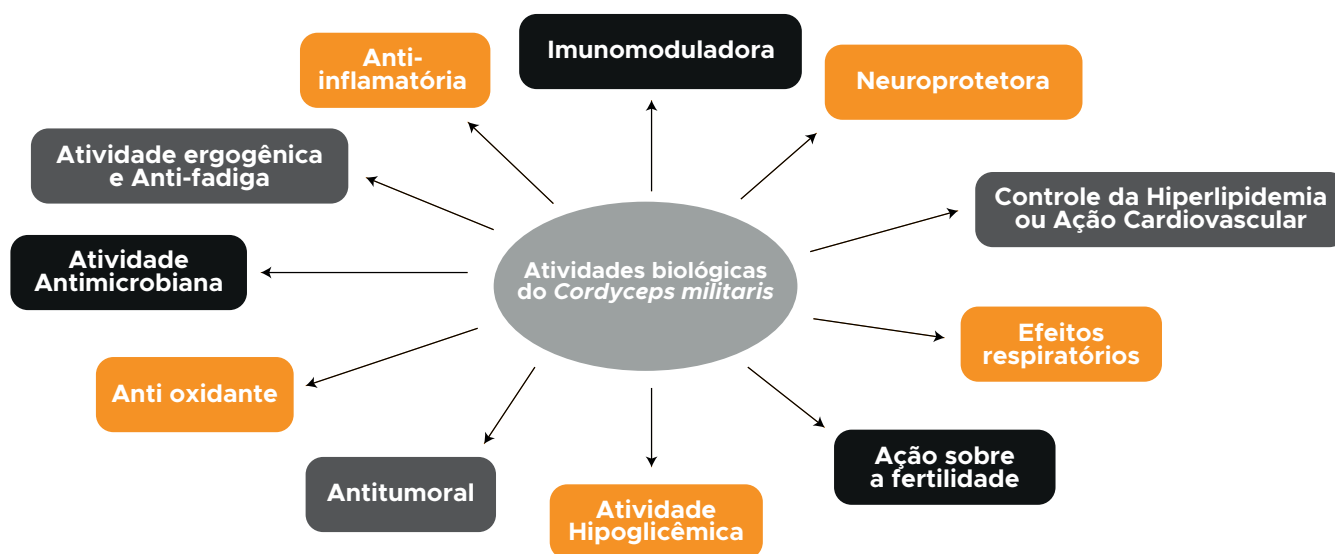


Figura 1: Atividades biológicas do extrato do *Cordyceps militaris*. Adaptado de SHWETA & KOMAL (2023)

## Ação antitumoral

A quimioterapia é um dos tratamentos mais comuns para tumores nos cães, embora seja frequentemente bastante tóxica e possa resultar em interrupções dos ciclos bioquímicos e fisiológicos normais do animal. É usual em pacientes submetidos à quimioterapia que ocorra a redução nas contagens de glóbulos brancos (neutropenia), fazendo com que o sistema imunológico enfraqueça e aumentando a suscetibilidade a infecções oportunistas (HOLLIDAY et al, 2009).

Esse quadro faz com que frequentemente os esquemas de quimioterapia sejam interrompidos, resultando em tratamento menos eficaz. Pacientes neutropênicos são comumente sintomáticos, exibindo efeitos colaterais como anorexia, diarreia, vômito, febre e morte. Historicamente, a neutropenia é um dos principais fatores considerados no direcionamento dos ciclos de quimioterapia (RUWEI et al., 2008; MESSONNIER & BLAYLOCK, 2006; RICHARDS, 2008).

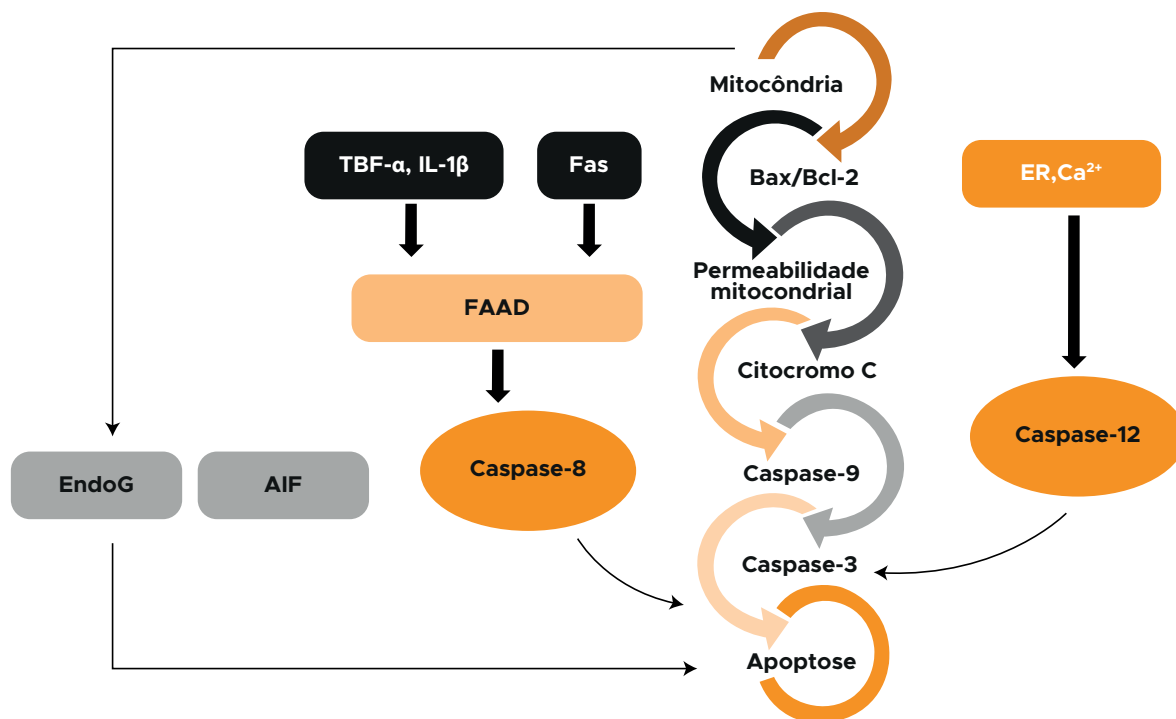
Por isso um tratamento imunoestimulante é necessário como adjuvante na maioria dos casos de quimioterapia, a fim de dar ao animal

condições de evitar ou diminuir a severidade da neutropenia.

Mas além das suas propriedades imunoestimulantes o *C. militaris* também possui ação nas células cancerosas propriamente ditas, através da substância Cordicepina (3'-desoxiadenosina) presente no extrato e de comprovada ação antitumoral. Insights de pesquisas sobre esse componente químico específico do tratamento da doença parecem promissores.

De acordo com PARK et al (2009) o extrato aquoso de *C. militaris* suprime a proliferação e desencadeia a apoptose em células de câncer de pulmão humano. O aumento da atividade enzimática da caspase-3, caspase-8 e caspase-9, bem como a supressão da enzima telomerase foram associados aos efeitos anticâncer de *C. militaris*. Além disso, a proteína Fas, que está ligada ao “receptor de morte” das células cancerígenas (FADD - Fas-associated death domain) foi encontrada presente em altas concentrações.

A Figura 2 resume o mecanismo de ação que culmina na apoptose (morte) das células tumorais.



**Figura 2:** A atividade anticâncer de *C. militaris* é baseada no aumento da atividade enzimática da caspase-3, caspase-8 e caspase-9, bem como na supressão da enzima telomerase. Adaptado de SHWETA & KOMAL (2023).

Abreviações: TNF alfa - Fator de necrose tumoral alfa; AIF - Fator indutor de apoptose; FADD - Domínio de morte associado a Fas; EndoG - endonuclease G mitocondrial apoptótica.

CHOU et al. (2015) relataram que os efeitos antitumorais do *C. militaris* em linhagens de células de leucemia podem ser devidos à amplificação de AKT e proteína quinase ativada por mitógeno p38 (MAPK), ao longo do curso da indução de apoptose.

A cordicepina também foi descrita como inibidora do desenvolvimento de células de câncer de fígado humano. O mecanismo do efeito anticâncer da cordicepina foi atribuído por GUO et al. (2020) à uma diminuição na produção da quimiocina CxCR4, que estimula a invasão e migração de células de câncer de fígado

Concluindo, o *Cordyceps militaris* demonstra um potencial promissor como agente terapêutico no combate ao câncer, devido à presença da substância cordicepina (3'-desoxiadenosina) em seu extrato. Estudos indicam que este composto possui propriedades antitumorais significativas, evidenciadas pela capacidade de suprimir a proliferação de células cancerígenas e induzir apoptose, especialmente em casos de câncer de pulmão, leucemia e câncer de fígado. A ação da cordicepina está associada ao aumento da atividade de caspases e à supressão da telomerase, além de influenciar vias de sinalização celular críticas como a AKT e a MAPK.

Os insights de pesquisas de PARK et al. (2009) e CHOU et al. (2015) destacam a eficácia do *C. militaris* em promover a morte celular programada através da amplificação de proteínas chave e da inibição de enzimas associadas ao crescimento tumoral. Adicionalmente, GUO et al. (2020) atribuem a redução da migração e invasão de células de câncer de fígado à diminuição na produção da quimiocina CxCR4, reforçando o potencial do *C. militaris* como uma ferramenta valiosa na terapia contra o câncer.

Portanto, o uso do *Cordyceps militaris* e seus compostos ativos como a cordicepina representam uma fronteira promissora na oncologia, oferecendo uma abordagem natural e potencialmente

eficaz para complementar os tratamentos convencionais contra o câncer, aumentando as opções terapêuticas disponíveis e potencialmente melhorando os resultados clínicos para pacientes.

## Ação Imunoestimulante

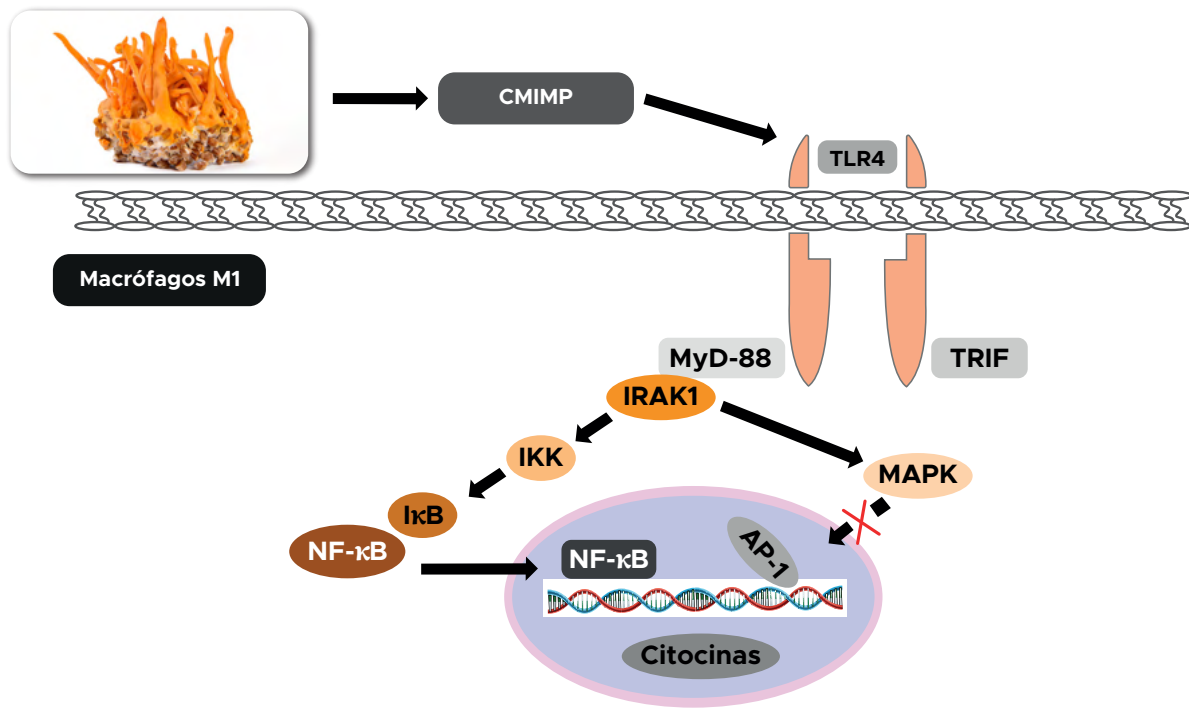
A ação imunoestimulante do *Cordyceps militaris* se dá por diferentes caminhos e em muitos pontos do processo da resposta imune, tanto na resposta inata como na adquirida.

DAS et al. (2021) em uma extensa revisão sobre as propriedades imuno estimuladoras desse cogumelo, identificou vários níveis de ação. Em primeiro lugar o *C. militaris* atua ativando o processo de fagocitose e de apresentação de antígenos modulando a ação dos receptores Toll-like (TLRs) e receptores de lectina tipo C (CLRs) – responsáveis pela identificação de partes altamente conservadas de bactérias e outros agentes infecciosos. Os princípios ativos presentes no extrato de *C. militaris* não apenas alteram a expressão de TLRs e CLRs nas células apresentadoras de antígenos, mas também manipulam magistralmente sua sinalização intracelular.

Na presença destes ativos os TLRs usam o domínio do receptor Toll/IL-1 (TIR) cobrindo proteínas adaptadoras como MyD88 e TRIF (adaptador contendo domínio TIR induzindo IFN- $\beta$ ).

Em um segundo momento DAS et al. (2021) relatam que ao entrar nas células do sistema imune, os bioconstituintes ativos do *C. militaris* – em especial a proteína chamada CMIMP (*Cordyceps militaris* immunomodulatory protein) - transmitem a sinalização TLR4 para a via MAPK e ativação da quinase um e 2 relacionada ao sinal extracelular (ERK1/2) apoiando a indução de uma resposta com o perfil Th2 – ou seja, voltada para a produção de anticorpos e ativação de granulócitos.

A Figura 3 a seguir representa esquematicamente esta ação.



**Figura 3:** A atividade imuno estimulante é baseada em um novo FIP conhecido como proteína imunomoduladora *Cordyceps militaris* (CMIMP) que ativa citocinas. Adaptado de SHWETA & KOMAL (2023).

Abreviações: Tlr4- Toll-like receptor 4, TRIF - adaptador indutor de domínio TIR contendo interferon-β, MYD88- resposta primária de diferenciação mielóide 88, IRAK-1-cinase 1 associada ao receptor de interleucina-1, IKK- inibidor da cinase do fator nuclear κ-B (IκB) (IKK), NF-κB- fator nuclear kappa B, MAPKs- cinases de proteína ativadas por mitógeno, AP-1- proteína ativadora 1.

XU et al. (1992) delinearam os efeitos do *C. militaris* na atividade das células natural killer (NK) murina e humana e na formação de colônias de melanoma B16 em pulmões de camundongos, onde relataram o aumento das atividades NK *in vivo* e *in vitro*.

Além disso, a pré-incubação de células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) com *C. militaris* elevou a atividade NK *in vitro* de PBMCs humanas, enquanto a formação de colônias de melanoma B16 em pulmões de camundongos foi reduzida drasticamente, sugerindo a imunopotenciação de *C. militaris* em pacientes imunodeficientes.

Efeito Imuno estimulante	Mecanismo de Ação
Ativação de células fagocíticas	Modulação da ação de receptores <i>Toll-like</i> (TLRs) e receptores de lectina tipo C (CLRs)
Mudança no perfil de resposta de células T	CMIMP transmite a sinalização TLR4 para a via MAPK induzindo um perfil de resposta Th2
Aumento da capacidade de citotoxicidade	Ativação de células <i>Natural Killer</i>

**Tabela 1:** Mecanismos de Imunoestimulação do *Cordyceps militaris*.

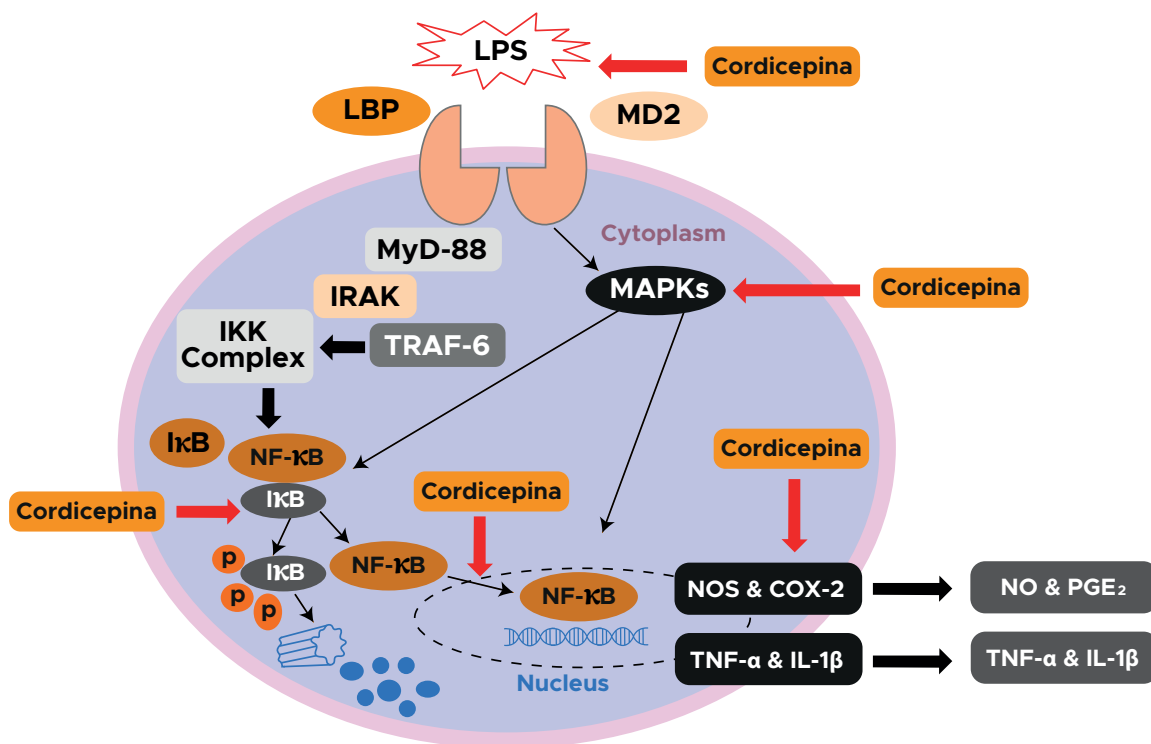
## Ação Anti-inflamatória

Doenças causadas por inflamação crônica são caracterizadas por consequências de difícil controle na clínica. A inflamação pode ser causada por uma variedade de fontes, incluindo toxinas, lesões físicas, doenças contagiosas, reações imunológicas e anormalidades metabólicas. E os clínicos sempre buscam medicamentos capazes de controlar os efeitos adversos dos processos inflamatórios com o menor número de efeitos colaterais possíveis.

Os processos ligados ao estabelecimento das reações inflamatórias são o controle/descontrole das reações oxidativas, a promoção de fatores de transcrição de citocinas e outros compostos ligados à inflamação, alterações nas metaloproteinases de matriz, mudanças nas características da cascata do complemento e moléculas de adesão como molécula de adesão (SHWETA & KOMAL, 2023).

Devido à sua capacidade de suprimir reações inflamatórias agudas e crônicas, fungos medicinais como *C. militaris*, ou mais especificamente seu componente cordicepina, estão atualmente sendo estudados como medicamentos terapêuticos anti-inflamatórios. Sua ação se dá pelo controle da expressão de genes inflamatórios, bem como as ações de enzimas pró-inflamatórias. Estudos recentes mostraram que as expressões dos genes COX 2 e iNOS foram suprimidas pela cordicepina, um dos principais componentes do *C. militaris* (CHENG et al., 2019).

LEI et al. (2018) observaram que a cordicepina foi capaz de reduzir a quantidade de MDA induzida por lipopolissacarídeos (LPS), bem como a produção de citocinas inflamatórias (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ). O MDA é um aldeído reativo que pode formar ligações covalentes com biomoléculas, exercendo assim efeitos genotóxicos e citotóxicos. Este composto é o marcador mais frequentemente avaliado para danos oxidativos lipídicos in vivo. A Figura 4 abaixo representa o mecanismo pelo qual a cordicepina atua no bloqueio da resposta inflamatória causada por LPS.



**Figura 4:** A Esquema representando sistemas de sinalização de cordicepina potencial na supressão da resposta inflamatória induzida por LPS. Adaptado de SHWETA & KOMAL (2023).

Abreviações: LPS- lipopolissacarídeo; TLR4-receptor Toll-like 4; IL-interleucina; TNF- $\alpha$  - fator de necrose tumoral alfa; MyD88- fator de diferenciação mieloide 88; MAPKs- proteínas quinases ativadas por mitógeno; iNOS- óxido nítrico sintase induzível; COX-2- ciclooxigenase 2; Ikk- inibidor da quinase kappa B; irak- quinase associada a il-1r.

## Ação Antioxidante

Os polissacarídeos encontrados em *C. militaris* são a principal fonte da afirmação da atividade antioxidante. Outros elementos químicos que estão presentes nos corpos de frutificação de *C. militaris*, como ergotioneína, compostos fenólicos, carotenoides e selênio, também podem ter um efeito na atividade antioxidante da espécie (SHWETA & KOMAL, 2023).

Pesquisas anteriores demonstraram que os polissacarídeos P70-1 e CBP-1 derivados de *C. militaris* têm a capacidade de neutralizar radicais hidroxila (YU et al., 2007). Foi demonstrado que o polissacarídeo conhecido como CM-hs-CPS2 possui tanto a capacidade de quelar íons ( $Fe^{2+}$ ) quanto a atividade antioxidante (WU et al. 2011).

Um polissacarídeo CM-hsCPS2 isolado dos corpos de frutificação de *C. militaris* mostrou atividade antioxidante *in vitro* para atestar o potencial de eliminação de radicais hidroxila. Assim, o resultado sugeriu que os extratos de *Cordyceps militaris* cultivados possuem poderosas atividades antioxidantes e antiperoxidação lipídica e inibem o acúmulo de éster de colesterol em macrófagos por meio da supressão da oxidação de lipoproteínas de baixa densidade, conforme mostrado na Fig. 5 abaixo. As enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase e GPX com potencial antioxidante foram consideradas mais ativas em experimentos em camundongos alimentados com *C. militaris* contendo polissacarídeos, e os níveis de malondialdeído (MDA) também foram reduzidos (ZHANG et al., 2019; LIU et al., 2016).

## Usos em outras espécies animais

Em bovinos o extrato do cogumelo *Cordyceps militaris* tem sido visto como um promissor agente na redução dos gases de efeito estufa (especialmente o metano) resultantes da fermentação que ocorre no rúmen. Um estudo realizado em conjunto por universidades americanas e da Coreia do Sul (KIM et al. 2014) avaliou a ação do extrato na fermentação microbiana ruminal anaeróbica *in vitro* e na produção de metano usando amido solúvel como substrato. A adição de *C. militaris* diminuiu a acumulação de metano em relação ao controle, bem como a concentração de amônia-N e o número de protozoários vivos. Em

conclusão, *C. militaris* estimulou a fermentação de microrganismos ruminantes mistos e inibiu a produção de metano *in vitro*, sendo visto como uma importante ferramenta para o futuro da pecuária.

Nas aves e suínos seu uso também já foi bastante estudado. CHENG et al. (2019) constatou a ação imuno estimuladora do extrato de *Cordyceps militaris* em frangos de corte. Os autores observaram uma significativa redução ( $P < 0,05$ ) nos níveis de expressão de genes ligados à resposta inflamatória no baço e na bursa de Fabricius de aves suplementadas. Os resultados mostraram que o *C. militaris* reduziu significativamente os níveis de mRNA da óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e da ciclooxigenase-2 (COX-2) nestes dois órgãos do sistema imune. Além disso, o *C. militaris* reduziu significativamente os níveis de iNOS e COX-2 mRNA induzidos por lipopolissacarídeos (LPS) no baço e na bursa de Fabricius ( $P < 0,05$ ), e atenuou a expressão de IFN- $\gamma$  induzida por LPS. no baço e na bursa de Fabricius, enquanto induziu a expressão de IL-4 nesses órgãos em resposta ao desafio com LPS ( $P < 0,05$ ). Tomadas em conjunto, essas observações demonstram que o *C. militaris* exerceu um papel imunomodulador em frangos de corte. Os autores concluem que o extrato é um potencial novo aditivo alimentar com aplicações em doenças relacionadas à inflamação e infecção bacteriana em frangos de corte.

Para os suínos o *C. militaris* tem sido utilizado na fase de desmame como forma de melhorar a imunidade dos animais e ajudá-los a manter a performance neste período crítico. Também CHENG et al. (2016) observaram que o ganho de peso corporal, o ganho médio diário e a ingestão de ração em animais suplementados com o *C. militaris* foram significativamente maiores em comparação com o grupo controle. Além disso, a suplementação aumentou significativamente apenas a síntese de citocinas Th1, conforme indicado pelos níveis de IL-2 e IFN- $\gamma$ , e os leitões que receberam o suplemento apresentaram uma resposta imune celular aumentada. Os macrófagos alveolares isolados de leitões suplementados apresentaram índices quimiotáticos e fagocíticos significativamente maiores do que aqueles isolados de leitões que receberam a ração controle. Em resumo, a suplementação melhorou o desempenho do crescimento e aumentou a imunidade mediada por células.

## Conclusão

O uso do extrato do cogumelo *Cordyceps militaris* na medicina veterinária revela um potencial significativo em diversas áreas, notadamente na imunomodulação, ação antitumoral, e propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Os componentes bioativos presentes no *C. militaris*, como a cordicepina, têm demonstrado eficácia em suprimir a proliferação de células cancerígenas, induzir apoptose e fortalecer o sistema imunológico, proporcionando uma abordagem promissora para complementar os tratamentos convencionais de câncer em animais.

Estudos indicam que o *C. militaris* não só melhora a resposta imunológica, mas também reduz os efeitos colaterais da quimioterapia, como a neutropenia, tornando os tratamentos mais eficazes e menos tóxicos. A ação imunoestimulante do *C. militaris* ocorre através da ativação de receptores Toll-like (TLRs) e de lectina tipo C (CLRs), modulando a resposta imune inata e adquirida, e potencializando a atividade de células Natural Killer (NK).

Além disso, suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes são de particular interesse na medicina veterinária, onde a inflamação crônica e o estresse oxidativo são frequentemente associados a diversas patologias. Os polissacarídeos e outros compostos presentes no *C. militaris* exibem capacidade de neutralizar radicais livres e reduzir danos oxidativos, promovendo a saúde e o bem-estar dos animais.

Portanto, o *Cordyceps militaris* e seus extratos oferecem uma valiosa adição à prática veterinária, com aplicações potenciais que vão desde o tratamento de câncer até o fortalecimento do sistema imunológico e a gestão de inflamações crônicas. A incorporação deste cogumelo medicinal em protocolos veterinários promete expandir as opções terapêuticas disponíveis, contribuindo para tratamentos mais integrados e eficazes.

## Referências

- AHN, Y. J., S. J. PARK, S. G. LEE, S. C. SHIN, AND D. H. CHOI. 2000. Cordycepin: selective growth inhibitor derived from liquid culture of *Cordyceps militaris* against *Clostridium* spp. *J. Agric. Food Chem.* 48:2744–2748.
- CHENG, Y.H.; WEN, C.M.; DYBUS, A.; PROSKURA, W.S. Fermentation products of *Cordyceps militaris* enhance performance and modulate immune response of weaned piglets. *S. Afr. J. Anim. Sci.* vol. 46: 121-128, 2016.
- CHENG, Y.H.; HSIEH, Y.C.; YU, Y.H. Effect of *Cordyceps militaris* Hot Water Extract on Immunomodulation-associated Gene Expression in Broilers, *Gallus gallus*, *J. Poult. Sci.* 56 (2) (2019) 128–139 Apr., doi:10.2141/jpsa.0180067.
- CHOU, S.M. et al., Involvement of p38 MAPK in the anticancer activity of cultivated *Cordyceps militaris*, *Am. J. Chin. Med.* 43 (5) (2015) 1043–1057, doi:10.1142/S0192415X15500603.
- DAS, S.K.; MASUDA, M.; SAKURAI, A.; SAKAKIBARA, M. Medicinal uses of the mushroom *Cordyceps militaris*: current state and prospects, *Fitoterapia* 81 (8) (2010) 961–968 Dec., doi:10.1016/j.fitote.2010.07.010.
- GUO, Z.; CHEN, W.; DAI, G.; HUANG, Y. Cordycepin suppresses the migration and invasion of human liver cancer cells by downregulating the expression of CXCR4. *Int. J. Mol. Med.* 45 (1) (2020) 141–150 Jan., doi:10.3892/ijmm.2019.4391.
- HOLLIDAY, J.C.; GIANOTTI, B.M.; CLEAVER, M.P.; MULLINS, M.N.; WEST, S.Y. Preclinical Evaluation of Concurrent Medicinal Mushroom-Based Immune-Enhancement Supplementation in Dogs Undergoing Chemotherapy for Various Cancers. *International Journal of Medicinal Mushrooms* 11 (2): P.167-184, 2009.
- HUANG, L. F., Y. Z. Liang, F. Q. Guo, Z. F. Zhou, and B. M. Cheng. 2003. Simultaneous separation and determination of active components in *Cordyceps sinensis* and *Cordyceps militaris* by LC/ESIMS. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 33:1155–1162.
- KIM, J. R.; S. H. YEON; H. S. KIM; Y. J. AHN. 2002. Larvicidal activity against *Plutella xylostella* of cordycepin from the fruiting body of *Cordyceps militaris*. *Pest Manag. Sci.* 58:713–717.
- KIM, W.Y.; HANIGAN, M.D.; LEE, S.J.; LEE, S. M.; KIM, D. H.; HYUN, J. H.; YEO, J. M.; LEE, S. S. Effects of *Cordyceps militaris* on the growth of rumen microorganisms and in vitro rumen fermentation with respect to methane emissions. *J. Dairy Sci.* 97 :7065–7075, 2014.
- LEI, J. et al., Cordycepin inhibits LPS-induced acute lung injury by inhibiting inflammation and oxidative stress, *Eur. J. Pharmacol.* 818 (2018) 110–114 Jan., doi:10.1016/j.ejphar.2017.10.029.
- LI, S. P., P. LI, T. T. DONG; K. W. TSIM. 2001. Anti-oxidation activity of different types of natural *Cordyceps sinensis* and cultured *Cordyceps mycelia*. *Phytomedicine* 8:207–212.
- LIU, J.; FENG, C.; LI, X.; CHANG, M.; MENG, J.; XU, L. Immunomodulatory and antioxidative activity of *Cordyceps militaris* polysaccharides in mice. *Int. J. Biol. Macromol.* 86 (2016) 594–598 May, doi:10.1016/j.ijbiomac.2016.02.009.
- MESSONNIER S, BLAYLOCK R. The natural vet's guide to preventing and treating cancer in dogs. Canada: Publishers Group West, 2006.



- MULLER, W. E. G., G. SEIBERT, R. BEYER, H. J. BRETER, A. MAIDHOF, AND R. K. ZAHN. 1977. Effect of cordycepin on nucleic acid metabolism in L5178Y cells and on nucleic acid-synthesizing enzyme systems. *Cancer Res.* 37:3824–3833.
- NAMBA, T. 1993. *The Encyclopedia of Wakan-Yaku (Traditional Sino-Japanese Medicines) with Color Pictures. Vol. II.* Hoikusha, Osaka, Japan.
- OLATUNJI, O.J.; TANG, J.; TOLA, A.; AUBERON, F.; OLUWANIYI, O. ; OUYANG, Z. The genus cordyceps: an extensive review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology, *Fitoterapia* 129 (2018) 293–316 Sep., doi:10.1016/j.fitote.2018.05.010.
- PARK, S.E. et al., Induction of apoptosis and inhibition of telomerase activity in human lung carcinoma cells by the water extract of *Cordyceps militaris*. *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.* 47 (7) (2009) 1667–1675 Jul., doi:10.1016/j.fct.2009.04.014
- RICHARDS M. Encyclopedia of canine veterinary medical information. [Internet.] Available from: Vetinfo.com Tiercom©1996–2008. [Updated 2008 Jan 1; cited 2008 Sep 15, 2008]. Available from: <http://www.vetinfo.com/dencyclopedia/dehemsarcoma.html>.
- RUWEI W, YIYUAN X, PEIJUN J, XINGLI W, HOLLIDAY J. Immune-Assist™ brand dietary supplement as an adjunct for chemo- and radiation therapy in cancer treatment. [Clinical trial report available on the Internet.] [Updated 2001 May; cited 2008 Nov 12]. Available from: [http://www.alohamedicinals.com/clinical\\_trials.htm](http://www.alohamedicinals.com/clinical_trials.htm). 19.
- SHWETA, S.A.; KOMAL, A.K. A brief review on the medicinal uses of *Cordyceps militaris*, *Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine, Volume 7*, 2023.
- SUGAR, A. M., and R. P. MCCAFFREY. 1998. Antifungal activity of 30-deoxyadenosine (cordycepin). *Antimicrob. Agents Chemother.* 42:1424–1427.
- TANG, W.; EISENBRAND, G. *Chinese Drugs of Plant Origin.* Springer, New York, NY, 1992.
- TSAI, C. H., A. STERN, J. F. CHIOU, C. L. CHERN; T. Z. LIU. 2001. Rapid and specific detection of hydroxyl radical using an ultraweak chemiluminescence analyzer and a low-level chemiluminescence emitter: Application to hydroxyl radical-scavenging ability of aqueous extracts of food constituents. *J. Agric. Food Chem.* 49:2137–2141.
- TULI, H.S.; SANDHU, S.S.; SHARMA, A.K. Pharmacological and therapeutic potential of Cordyceps with special reference to Cordycepin, *3 Biotech* 4 (1) (2014) 1–12 Feb., doi:10.1007/s13205-013-0121-9.
- YU, R.; YANG, W.; SONG, L.; YAN, C.; ZHANG, Z.; ZHAO, Y. Structural characterization and antioxidant activity of a polysaccharide from the fruiting bodies of cultured *Cordyceps militaris*. *Carbohydr. Polym.* 70 (2007) 430–436, doi:10.1016/j.carbpol.2007.05.005.
- Wu, F.; Yan, H.; Ma, X.; Jia, J.; Zhang, G.; Guo, X.; Gui, Z. Structural characterization and antioxidant activity of purified polysaccharide from cultured *Cordyceps militaris*. *Afr. J. Microbiol.* 5 (18) (2011) 2743–2751. [26]
- ZHANG, J.; WEN, C.; DUAN, Y.; ZHANG, H.; MA, H. Advance in *Cordyceps militaris* (Linn) Link polysaccharides: isolation, structure, and bioactivities: a review. *Int. J. Biol. Macromol.* 132 (2019) 906–914 Jul., doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.04.020.
- ZHOU, X., C. U. MEYER, P. SCHMIDTKE, AND F. ZEPP. 2002. Effect of cordycepin on interleukin-10M production peripheral blood mononuclear cells. *Eur. J. Pharmacol.* 453:309–317.
- ZHU, J. S., G. M. HALPERN, AND K. JOHNS. 1998a. The scientific rediscovery of an ancient Chinese herbal medicine: *Cordyceps sinensis*: part I. *J. Altern. Complement. Med.* 4:289–303.
- ZHU, J. S., G. M. HALPERN, AND K. JOHNS. 1998b. The scientific rediscovery of a precious ancient Chinese herbal regimen: *Cordyceps sinensis*: part II. *J. Altern. Complement. Med.* 4:429–457.



*Cozumelo*  
**PETS**



[vendas@wohacovet.com](mailto:vendas@wohacovet.com)



(11) 99491-2723



(11) 4135 5005 ou (11) 999539955