



O USO DOS BETAGLUCANOS NA ROTINA CLÍNICA



DR. PAULO TABANEZ

- Diretor do Hospital Veterinário Tabanez – Brasília, DF
- Graduado em Medicina Veterinária – Universidade Estadual de Londrina (UEL), PR
- Pós-graduado em Clínica Médica e Cirurgia de Pequenos Animais - CREUPI, SP
- Pós-graduado em Oncologia de Pequenos Animais - Anclivepa SP
- Mestre em Imunologia e Infectologia – Universidade de Brasília (UnB), DF
- Autor de publicações e capítulos de livros sobre clínica médica de pequenos animais
- Palestras e cursos nacionais e internacionais sobre clínica médica, doenças infecciosas, doenças transmitidas por vetores, leishmaniose, imunologia e imunoprofilaxia
- Membro fundador do Grupo de Estudos em Leishmaniose Animal (Brasileish)

INTRODUÇÃO

Os glucanos são polissacarídeos de cadeias curtas ou longas, ramificados ou lineares, em isômeros alfa ou beta, e solúveis ou particulados. Os β -glucanos são os "glucanos" mais conhecidos e seus benefícios foram investigados em muitas espécies, como humanos, macacos, cães, porcos, bovinos, cavalos, cabras, ovelhas, coelhos, porquinhos-da-índia, galinhas, rãs, peixes, camarões, caranguejos, abelhas e moscas do gênero *Drosophila*.

Os β -glucanos têm efeitos diversificados e agem como prebióticos e modificadores de respostas biológicas. Como prebióticos, limitam o desenvolvimento potencial de bactérias patogênicas, mediante inibição competitiva dos locais de ligação na mucosa intestinal. Contudo, como imunomodulador, estimulam a

imunidade celular e humoral, contribuindo para as atividades antitumoral, antibacteriana, antiviral e anticoagulante, além de modular a liberação de citocinas e reduzir a resposta inflamatória. A ingestão de β -glucano está também associada a vários benefícios para a saúde, como redução dos índices glicêmico e de colesterol, controle do diabetes e das doenças cardiovasculares, melhora da cicatrização de feridas, entre outros.

O banco de dados norte-americano [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) tem 121 estudos cadastrados com β -glucanos em andamento, nos EUA ou com companhias americanas, sendo a maior parte deles em câncer, doenças gastrointestinais, redução do colesterol e imunomodulação.

1.

Quem são os β -glucanos? O β -glucano é um polissacarídeo bioativo, composto de unidades monoméricas de β -D-glicose, unidas por ligação glicosídica nos sítios β -1,3, β -1,4 e/ou β -1,6, de forma ramificada ou linear.

Os β -glucanos são os principais componentes estruturais da parede celular de microrganismos

e plantas. Historicamente, cereais eram as mais conhecidas fontes dessa molécula. Entretanto, foram também identificadas e extraídas de bactérias, fungos, leveduras, cogumelos e algas marinhas. Atualmente, a levedura *Saccharomyces cerevisiae* é amplamente utilizada devido à fácil disponibilidade (**Figura 1**).

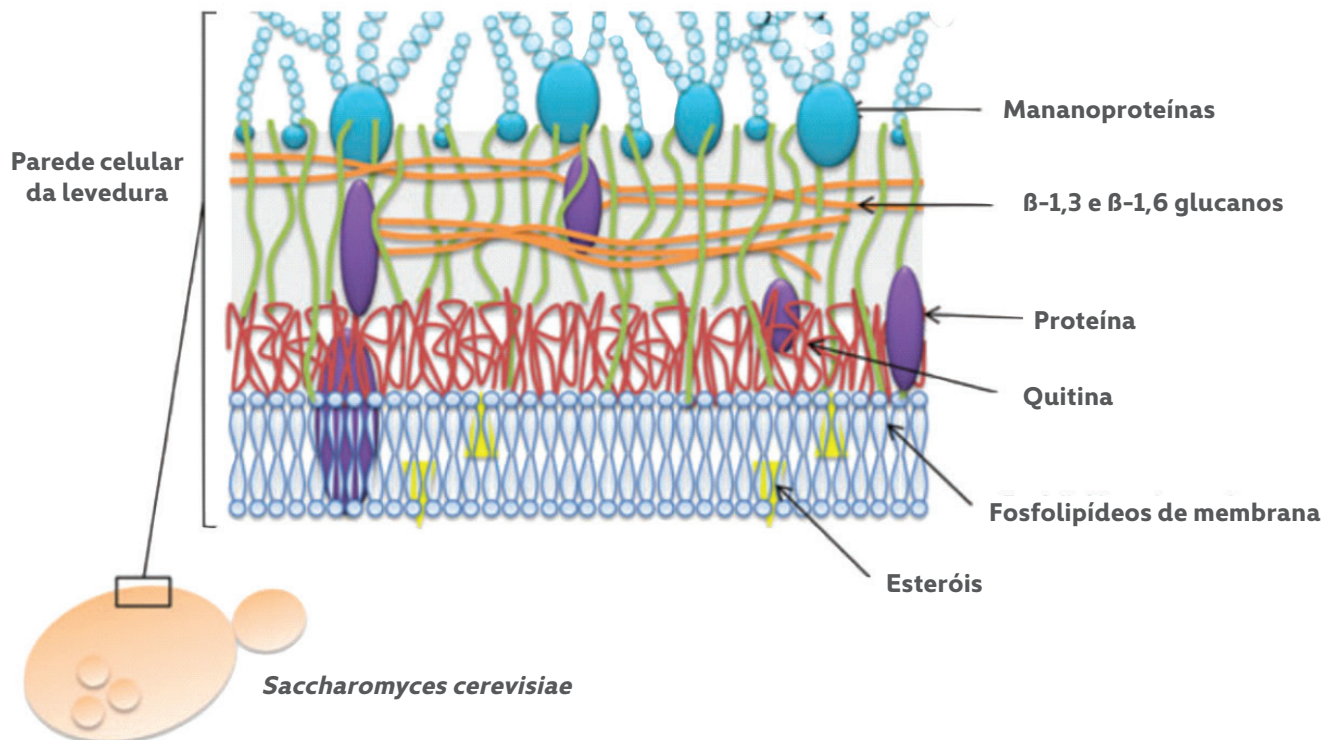


Figura 1. Estrutura da parede celular da levedura *Saccharomyces cerevisiae*, importante fonte de extração da molécula β -1,3/1,6-glucano (Adaptado de Avantaggiato, et al., 2018)

2.

Como ocorre a imunomodulação? Os β -glucanos são considerados imunomoduladores, pois são capazes de interagir com o sistema imunitário, o que resulta em regulação da resposta imunológica. A configuração β -1,3/1,6-glucano é a mais estudada e reconhecida por apresentar o maior poder de estimulação das reações de defesa no organismo de humanos e animais. A configuração β -1,4 não apresenta ação imunológica e a configuração β -1,6 tem atividade muito limitada quando sozinha.

As células responsáveis pela resposta imunitária inata, como macrófagos, neutrófilos, células dendríticas (DCs) e células NK, possuem receptores de reconhecimento de padrão tipo TOLL (TLR-2), que reconhecem os padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), presentes em diversos microorganismos. Os β -glucanos são moléculas altamente conservadas e funcionam como padrões moleculares associados a patógenos. Os β -glucanos também são reconhecidos por outros receptores: Dectina-1, CR3 (CD11b / CD18 - receptor de complemento), lactosilceramidas e scavengers. A ligação do β -glucano aos receptores ativa as células, pois inicia complexa cascata de sinalização intracelular, mediada

pelas proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK). Essa sinalização leva à ativação de promotores gênicos (NFkB e AP-1) e à produção de várias citocinas, como IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, IL-23, TNF- α e TGF- β . As citocinas produzidas estimulam a imunidade celular e humoral, com efeitos pró e anti-inflamatórios.

A ativação dos macrófagos e do complemento aumenta a capacidade de fagocitose e induz à formação de espécies reativas de oxigênio e radicais livres, contribuindo para a destruição de patógenos intracelulares. As citocinas produzidas estimulam a expressão de moléculas de adesão no endotélio, o que favorece a quimiotaxia e a migração das células de defesa. Com o processamento dos antígenos, ocorre a apresentação e ativação de linfócitos T, ativação e diferenciação dos linfócitos B e produção de anticorpos (**Figura 2**). Em suma, todos esses eventos culminam em incremento da resposta imunitária contra patógenos e neoplasias. Além desses efeitos na imunidade, os β -glucanos também agem como depuradores de radicais livres, que são importantes fatores de risco para o desenvolvimento do câncer.

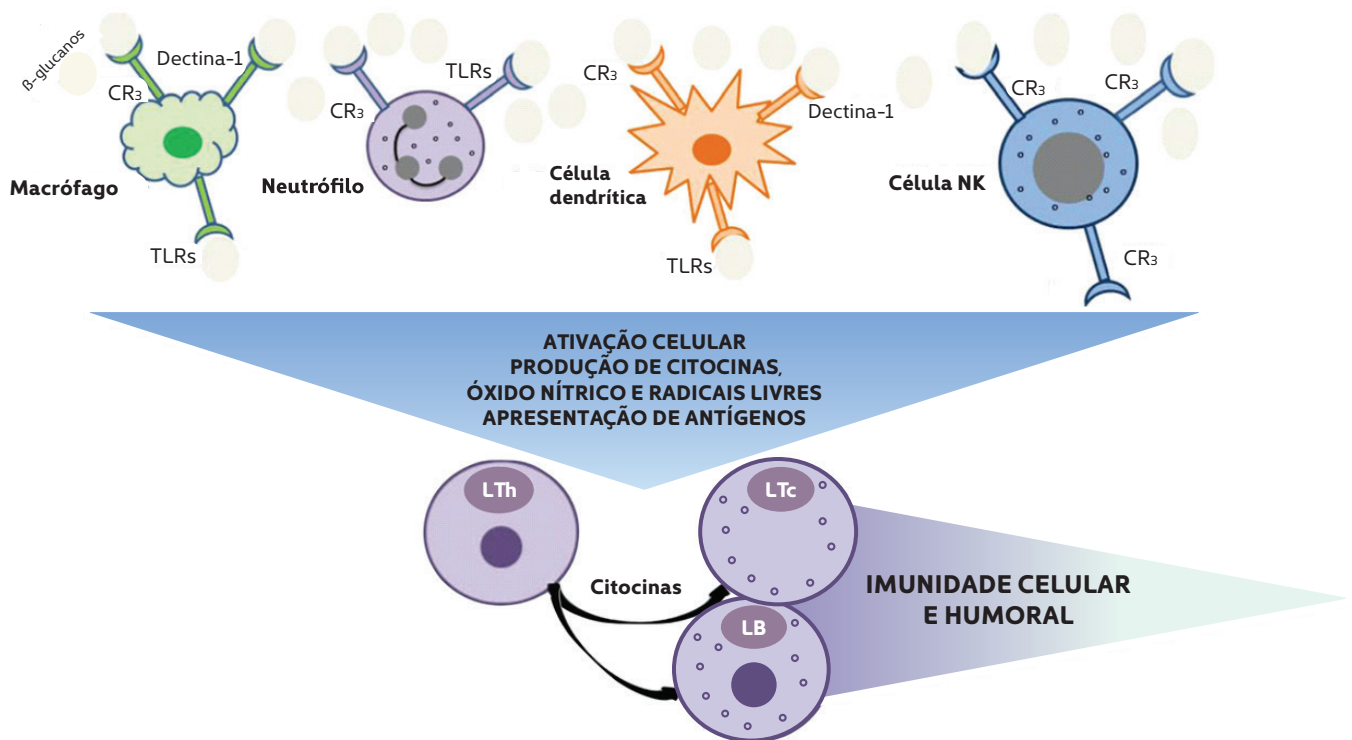


Figura 2. Imunomodulação pelo β -glucano em macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e NK por meio dos receptores tipo Toll, dectina-1 e CR3. A ativação das células leva a produção de citocinas, estímulo da fagocitose, produção de óxido nítrico e radicais livres e estímulo da resposta celular e humoral. (Adaptado de Mohsenzadega *et al.*, 2017)

3.

Os β -glucanos funcionam por via oral? Os β -glucanos por via oral não são digeríveis por enzimas, e a absorção principal ocorre no intestino delgado.

A administração por via oral é tão efetiva quanto a injetável, porém seu efeito é mais lento. Os β -glucanos são captados e processados pelas células M e pelas células dendríticas e apresentados aos linfócitos intraepiteliais, contribuindo para modular a resposta imunitária na mucosa intestinal. A degradação dos β -glucanos pelos macrófagos gera moléculas bioativas e solúveis, que podem agir em receptores do complemento (CR3) em outros granulócitos. Esse processo requer aproximadamente 13 dias. Logo, a ingestão contínua de β -glucanos garante uma liberação contínua de partículas bioativas pelos macrófagos na corrente sanguínea. Deve-

4.

Os β -glucanos funcionam contra patógenos?

A forma como estimulam a resposta imunitária faz deles excelentes candidatos à terapêutica de processos infecciosos. Observou-se que agem contra bactérias, vírus, fungos e protozoários, além de aumentar a eficácia dos antibióticos em infecções resistentes. Os efeitos protetores foram demonstrados, em modelos experimentais, em infecções por: *Leishmania major*, *L. donovani*, *Candida albicans*, *Toxoplasma gondii*, *Streptococcus suis*, *Plasmodium berghei*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Mesocestoides corti*, *Trypanosoma cruzi*, *Eimeria vermiformis* e *Bacillus anthracis*.

Muitos patógenos intracelulares são eliminados por meio da fagocitose e da "explosão respiratória". Entretanto, nem sempre a resposta imunitária consegue controlar a infecção ou a doença, bem como levar cura parasitológica ou microbiológica. Um dos parasitos intracelulares mais estudados é o protozoário *Leishmania sp.* Na leishmaniose visceral causada pela *Leishmania infantum* é um patógeno transmitido por vetor, o cão infectado não consegue eliminar o parasito, por isso as recaídas

se programar seu uso de acordo com a farmacocinética do produto e sua biodisponibilidade.

Sua funcionalidade não é alterada quando administrados por meio de alimentos secos, úmidos, snacks funcionais, pastas ou cápsulas. Estudos realizados com betaglucanas com configuração β -1,3/1,6, extraídas e purificadas de uma cepa da levedura *Saccharomyces cerevisiae*, mostram que a dosagem pode variar entre 10 e 65 mg/kg de peso corporal ao dia, por via oral, de 0,1% a 0,8%, quando o β -glucano estiver no alimento. Os estudos também mostraram que o uso contínuo do produto, a longo prazo, não traz problemas à saúde dos animais e que, após 14 dias de administração, já proporciona respostas positivas quanto à imunomodulação e à proteção.

são comuns. Recentemente, um suplemento alimentar contendo β -glucano, entre outros ingredientes e nutrientes, foi testado *in vivo* em um pequeno grupo de cães naturalmente infectados. O grupo tratado com alopurinol e esse suplemento apresentou maior redução de escores clínicos, quando comparado ao grupo controle, que não recebeu alopurinol ou o suplemento. Apesar de apresentar limitações, esse estudo evidenciou que a função adjuvante do β -glucano poderá ser uma alternativa promissora para o manejo dessa doença infecciosa, como imunomodulador, associado às drogas leishmaniostáticas e leishmanicidas. Novos estudos precisam ser delineados, tendo em vista que, a longo prazo, será improvável o desenvolvimento de novas drogas antiparasitárias.

O efeito do β -glucano parece benéfico no controle de parasitos intracelulares e pode ser instrumento adjuvante importante para várias outras doenças infecciosas e parasitárias.



5.

Em que situações podemos imunomodular? Os

benefícios da ingestão de β -glucanos são importantes em situações e momentos onde ocorrem maior vulnerabilidade.

A defesa do hospedeiro contra infecções depende da cooperação entre a imunidade inata e a adaptativa. A memória imunológica é uma característica da resposta adaptativa e é dependente de linfócitos T e B, capazes de reconhecer antígenos específicos em uma diversidade de patógenos. Isso gera a especificidade dessa resposta, que é a base da funcionalidade da vacina. Entretanto, o recente conceito de "imunidade treinada" tem apontado a possibilidade de memória na imunidade inata, desencadeada pelo estímulo prévio por β -glucanos e outros adjuvantes, em várias espécies, incluindo o cão. A "imunidade treinada" é importante em especial para aumentar a resistência geral dos animais em situações de imunossupressão, estresse e em procedimentos cirúrgicos, bem como em períodos críticos da vida, como na juventude ou na velhice. Além disso, ela também otimiza o uso de vacinas, por meio de novos mecanismos de adjuvação.

Vários estudos demonstraram a eficácia dos β -glucanos como adjuvantes na resposta vacinal. A injeção de

6.

Os β -glucanos alteram o metabolismo? Os

betaglucanos não só afetam a resposta imunitária como também reduzem níveis de glicose e lipídeos, tanto em seres humanos quanto em ratos. Apesar de os efeitos ainda não estarem totalmente elucidados em cães, sabe-se que os β -glucanos são fibras solúveis, com propriedade de induzir alta viscosidade quando em solução, capaz de prolongar o esvaziamento gástrico, o que contribui com a saciedade e a mais lenta e gradual absorção de glicose. Em relação aos lipídeos, esse mesmo mecanismo parece inibir o transporte de triglicérides e colesterol do intestino e reduzir a concentração total de lipoproteína de baixa densidade. Além disso, os benefícios dos β -glucanos sobre os parâmetros lipídêmicos podem ser decorrentes de sua influência na expressão de genes relacionados à síntese de ácidos graxos e colesterol, e ao aumento na conversão de colesterol em ácidos biliares,

β -glucano um mês antes da vacinação anti-rábica em cães mostrou um aumento consistente, em todos os parâmetros imunológicos das células B, fortemente correlacionado à proteção contra a raiva. Similar resposta, com aumento dos títulos de anticorpos protetores contra os vírus da raiva e da parvovirose, foi observada em cães com suplementação oral durante a primovacinação.

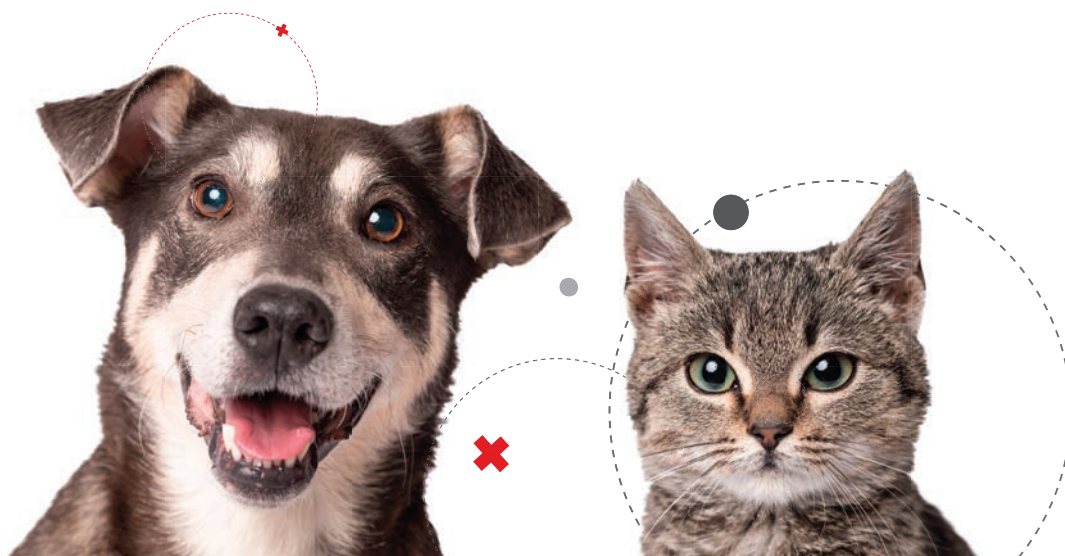
Cães que foram suplementados com β -1,3/1,6 glucanas provenientes da levedura *Saccharomyces cerevisiae* por 126 dias e vacinados contra leptospirose apresentaram aumento significativo de linfócitos T totais (CD5+), LT auxiliar (CD5+ e CD4+), LT citotóxico (CD5+ e CD8+), linfócitos B (CD45+ e CD21+) e TNF- α , em comparação ao tratamento controle. Esses dados corroboram com o estímulo de diferentes ramos da resposta humoral e celular, melhorando a performance da resposta imunitária.

Outro interessante estudo demonstrou menor nível de estresse inflamatório em cadelas submetidas a ovário-histerectomia (OVH) e previamente tratadas com β -1,3/1,6 glucanas por 14 dias. O grupo tratado apresentou menores níveis de PCR (proteína c reativa) quando comparado aos animais não tratados.

que promove a redução da concentração de colesterol na circulação enterepática.

Em cães obesos e resistentes à insulina, encontrou-se efeitos positivos de uma dieta suplementada com 0,1% de β -glucano, levando a reduções séricas da glicose, da insulina, do colesterol e dos triglicérides, além de maiores níveis do hormônio GLP-1, que tem efeitos na glicemia e saciedade. O mesmo efeito hipoglicêmico foi observado com a inclusão de 15 a 25 mg de β -glucano/kg de dieta/dia em cães com hiperglicemia induzida por estreptozotocina.

Portanto, efeitos importantes são observados com o uso dos β -glucanos, como nutracêuticos na terapia de pacientes diabéticos, dislipidêmicos, endocrinopatas e obesos.



7.

Os β -glucanos auxiliam em doenças crônicas?

A influência de β -1,3/1,6 glucanos na atopia canina foi avaliada em um estudo duplo-cego controlado por placebo. A comparação entre os grupos tratados e não tratados apresentou melhora de 63%. Possivelmente, ocorreu redução da inflamação por imunomodulação e a terapia foi benéfica para cães com dermatite atópica.

Os mecanismos de modulação local intestinal, efeitos anti-inflamatórios e de depuração dos radicais livres exercidos pelos β -glucanos atraem a atenção, por parte dos pesquisadores, em utilizá-los na colite ulcerativa,

8.

β -glucanos e neoplasias: Os β -glucanos foram usados pela primeira vez, em ensaio clínico, para o tratamento de câncer, em 1980. A partir daí vários estudos confirmaram sua atividade contra diferentes tipos de neoplasias, em sítios como pulmão, mama e gastrointestinal.

O reconhecimento das células tumorais pelo sistema imunitário leva à produção de anticorpos que se ligam a elas, junto aos fragmentos de C3 do complemento, para deflagrarem mecanismos de morte celular por citotoxicidade mediada por anticorpos. As células estimuladas pelas β -glucanos, como macrófagos, e, especificamente, células NK e neutrófilos, reconhecem

na doença inflamatória crônica do intestino e na artrite reumatóide.

Com relação às doenças bucais, 26 gatos com gengivite e/ou periodontite precoces foram tratados com β -1,3/1,6 glucanos por 16 semanas e apresentaram estabilidade do quadro, com perda óssea inalterada, quando comparados ao grupo não tratado, que apresentou aumento da perda óssea. A interleucina 10 (IL-10) aumentada no grupo tratado parece ser responsável pela regulação inflamatória.

as células tumorais revestidas com anticorpos e C3 e as eliminam.

Numerosos estudos demonstraram, em modelos experimentais, a cooperação dos glucanos no processo de morte celular das células tumorais. Efeitos semelhantes foram alcançados quando se combinou anticorpos monoclonais, utilizados na terapia contra diversos tipos de câncer, com o glucano, apresentando resultados promissores no tratamento de carcinoma de mama metastático, linfoma não-Hodgkin, leucemia linfocítica crônica e carcinoma de cólon metastático.



CONCLUSÕES

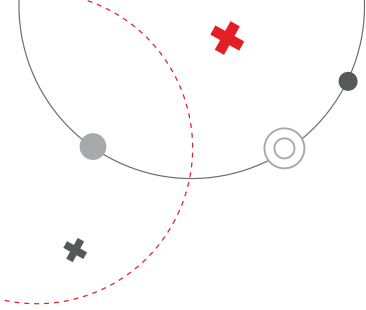
Os β -glucanos são modificadores de respostas biológicas utilizados como adjuvantes em diversas situações clínicas em cães e gatos. Sua aplicação clínica é diversificada e versátil devido a seus mecanismos de ação e à abrangência local e sistêmica. Podem ser utilizados, em conjunto com as terapias escolhidas, nos momentos de estresse, nos períodos pré e pós-cirúrgicos, nos protocolos vacinais, em muitos processos

infecciosos, no controle dos níveis de colesterol, triglicérides e glicemia, bem como nas doenças crônicas, como neoplasias. É importante salientar que os β -glucanos não constituem terapia primária para qualquer dessas aplicações clínicas e apenas devem ser utilizados como adjuvante, para melhorar e otimizar as respostas terapêuticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGYEI, D. et al. *Structural features, modification, and functionalities of beta-glucan*. *Fibers*, 2020.
2. DAMARAL, A.; VENDRAMINI, T.; RENTAS, M. et al. *Metabolic variables of obese dogs with insulin resistance supplemented with β -glucan*. In: *Congress of the ESVCN, 23, 2019, Torino. Proceedings...* Torino: ESVCN, 2019. p. 21.
3. Avantaggiato, et al., 2018 – fonte da figura 1 (aguardando envio de referência pelo autor)
4. BEYNEN, A. C., E LEGERSTEE, E. *Influence of dietary beta-1, 3/1, 6-glucans on clinical signs of canine osteoarthritis in a double-blind, placebo-controlled trial*. *American Journal of Animal and Veterinary Sciences*, 5(2), 97-101, 2010.
5. NBOTRAN, R.F. E VETVICKA, V. *Beta-glucan and parasites*. *Helminthologia*. (3):177-184, 2018.
6. FBRUNETTO, M.A.E TEIXEIRA, F.A. *Nutritional factors related to glucose and lipid modulation in diabetic dogs: literature review*. *Braz. J. Vet. Ami., Sci.*, Vol 54, n.4, 2017.
7. DE LUCA, K. et al. *B-glucan induced trained immunity in dogs*. *Frontiers in Immunology*. vol 11, 2020.
8. DE LUCA, K. et al. *B-glucan as trained immunity – based adjuvants for rabies vaccines in dogs*. *Frontiers in Immunology*. Vol 11., 2020.
9. HALADOVA, E. et al. *Immunomodulatory effect of glucan on specific and nonspecific immunity after vaccination in puppies*. *Acta Vet Hung.*, v. 50, p. 77-86, 2011.
10. MÄLKKI, Y. *Physical properties of dietary fiber as keys to physiological functions*. *Cereal Foods World*, v. 46, n. 5, p. 196-199, 2001.
11. MOHSENZADEGAN, M. et al. *Lung cancer and B-glucans: review of potencial therapeutic applications*. *Investigational New Drugs*, 2017.
12. MOURA, L. et al. *Suplementação com imunoestimulante (Defensyn) na melhora clínica de cães com leishmaniose visceral*. Relatório de Pesquisa.
13. RICHTER, J. et al. *Beta glucan: supplement or drug? From laboratory to clinical trials*. *Molecules*, 24, 2019.
14. SCHIJNS, V.E.J.C. *Mechanisms of vaccine adjuvant activity: initiation and regulation of immune responses by vaccine adjuvants*. *Vaccine* 2003; 21:829-31.
15. VANNUCCI, L E VETVICKA, V. *Glucan and its role in immunonutrition*. *Nutrition and Immunity*, 2019.
16. VERBRUGGHE, A. et al. *β -1, 3/1, 6-glucans downregulate whole blood Nf κ B and IL-1 β mRNA expression and alveolar bone loss in feline periodontal disease.* In *CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF VETERINARY AND COMPARATIVE NUTRITION*, vol. 16, pp. 52-52. 2012.
17. VETVICKA, V. et al. *Glucans and cancer: historical perspective*. *Cancer Translational Medicine*. 1 (6):209-14, 2015.
18. ZAINÉ, L. *Efeito do 1,3/1,6 betaglucono no sistema imune de cadelas submetidas a ovariectomia*. Dissertação de Mestrado, UNESP. 2014.





VETS
Info for Vets

AVERT[®]
SAÚDE ANIMAL
www.avertsaudeanimal.com.br
@avertsaudeanimal

