

EFICÁCIA DA FARINHA DE VÍSCERAS DE AVES HIDROLISADA NA INIBIÇÃO DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA EM CAES COM SRAA ATIVADO.

LUNA A.T.A SANTOS, MIRNA XAVIER S. DOS SANTOS¹, RAFAELA S. CARVALHO¹, RAYSSA K. N. CARDOSO¹, WILMER A. Z. RESTAN², CRISTIANA F. F. PONTIERI³, JOSYE O. VIEIRA³, ELIAS L. S. NETO², BRUNA A. LOUREIRO¹.

¹Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil. ²Universidade Federal da Paraíba, Areia, Paraíba, Brasil. ³

Grandfood Indústria e Comércio Ltd, Dourado, Brazil

Contato: lunaanalaa@hotmail.com / Apresentador: LUNA A.T.A SANTOS

Resumo: Métodos de processamento da Farinha de Vísceras de Aves (FVC), como a hidrólise se mostram eficazes inibindo SRAA. Drogas anti-hipertensivas, a longo prazo, causam efeitos adversos. Por isso, a FVA hidrolisada (FVH) é um potencial ingrediente para controlar a ativação do SRAA. Objetivou-se avaliar o efeito do consumo de dieta com 10% de FVH na inibição da ECA, utilizando protocolo em cães com SRAA farmacologicamente ativado. Foram utilizados 5 cães saudáveis com SRAA ativado pela furosemida, com duração de 32 dias. Antes do início do estudo e da ativação do SRAA, os cães receberam apenas uma dieta (FVC), como adaptação à dieta, sem uso de fármaco. Do dia (-6 ao dia 0), os cães consumiram FVC + Furosemida. O início do teste (dia 0 ao dia 20), introdução de FVH + furosemida. A atividade sérica da ECA e aldosterona foram determinadas em amostras de sangue. A (UAldo:C) foi determinada a partir de urina. Dados foram avaliados por ANOVA ($p < 0.05$). A atividade sérica da ECA foi reduzida no dia 2 ($P = 0,049$), em comparação ao dia -6. A UAldo/cr ($p = 0,080$) não apresentaram alteração durante o estudo. A FVH na inclusão de 10% na dieta mostrou um efeito inibidor da ECA em cães, contudo este efeito não foi mantido no tempo, sendo recomendados estudos utilizando maiores inclusões do ingrediente.

PalavrasChaves: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona; Teste de Eficácia; Farinha Hidrolisada de Aves

EFFECTIVENESS OF HYDROLYZED POULTRY VISCERA MEAL IN INHIBITING ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME IN DOGS WITH ACTIVATED RAAS.

Abstract: Poultry viscera meal (PFV) processing methods, such as hydrolysis, are effective in inhibiting RAAS. Antihypertensive drugs, in the long term, cause adverse effects. Therefore, hydrolyzed FVA (FVH) is a potential ingredient to control RAAS activation. The objective was to evaluate the effect of consuming a diet with 10% FVH on ACE inhibition, using a protocol in dogs with pharmacologically activated RAAS. We used 5 healthy dogs with RAAS activated by furosemide, lasting 32 days. Before the start of the study and RAAS activation, the dogs received only one diet (FVC), as an adaptation to the diet, without the use of drugs. From day (-6 to day 0), the dogs consumed FVC + Furosemide. The beginning of the test (day 0 to day 20), introduction of FVH + furosemide. Serum ACE and aldosterone activity were determined in blood samples. A (UAldo:C) was determined from urine. Data were evaluated by ANOVA ($p < 0.05$). Serum ACE activity was reduced on day 2 ($P = 0.049$) compared to day -6. UAldo/cr ($p = 0.080$) did not change during the study. FVH at 10% in the diet showed an ACE inhibitory effect in dogs, however this effect was not maintained over time, and studies using higher inclusions of the ingredient are recommended.

Keywords: Renin System Angiotensin Aldosterone; Efficacy test; Hydrolyzed Poultry Meal

Introdução: A farinha de vísceras de aves (FVA) é uma das principais fontes de proteína utilizadas pela indústria pet food. Métodos de processamento do ingrediente, como a hidrólise, estão sendo aplicados no intuito de obter características funcionais, como presença de peptídeos bioativos. Alguns peptídeos são capazes de regular a pressão arterial ao inibir a enzima conversora de angiotensina (ECA). Drogas anti-hipertensivas são utilizadas nesta inibição, contudo tratamentos convencionais com inibidores da ECA podem levar a efeitos adversos em cães^{1,2}. A FVA hidrolisada pode inibir a ECA, ligando-se ao sítio ativo ou modificando sua conformação impedindo a ligação da Ang I ao local ativo³. Assim, a busca de novos protocolos terapêuticos para controlar a ativação do SRAA são necessários⁴. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do consumo de dieta contendo 10% de FVA hidrolisada na inibição da ECA, utilizando protocolo com cães com SRAA farmacologicamente ativado.

Material e Métodos: Para melhor avaliar a eficácia da FVA hidrolisada em auxiliar na inibição da ECA, o SRAA precisa estar ativa no organismo. O protocolo de ativação foi adaptado de estudos feitos anteriormente em cães^{4,5}. Foram utilizados 5 cães clinicamente saudáveis, mas com SRAA ativado pelo uso de furosemida, com duração de 32 dias. Antes do início do estudo e da ativação do SRAA (dia -12 ao dia 0), os cães receberam apenas uma dieta extrusada (FVC: 26,5% PB e 14% gordura, contendo 31,91% de farinha de vísceras convencional). Esta fase serviu para adaptação dos cães à dieta, sem uso de fármaco. A partir do dia (-6 ao dia 0), os cães consumiram FVC e foram medicados com Furosemida (2 mg/kg, 12h, PO, 8h e 20h). Com o início do teste (dia 0 ao dia 20), o alimento teste foi fornecido, FVH (apresentava mesma composição da dieta FVC, porém com inclusão de 10% de FVA hidrolisada, em substituição à FVA convencional) além do uso continuado de furosemida. Para manter o SRAA ativado, cada cão recebeu Furosemida por 26 dias (dia -6 ao dia 20)⁶. A atividade sérica da ECA e aldosterona foram determinadas em amostras de sangue (3 mL) coletadas da veia jugular (venopunção) nos dias -6, 0, 2, 7 e 20, afim de avaliar o tempo e a magnitude da resposta do SRAA. A relação (UAldo:C) foi determinada nos mesmos dias de coleta, a partir de (5 mL) de urina por cistocentese. Amostras de sangue foram centrifugadas 10 minutos após a coleta, e o soro separado e armazenado a -80°C , assim como as amostras de urina, até posterior análise. Dados foram avaliados por ANOVA com medidas repetidas no tempo ($p < 0.05$).

Resultado e Discussão: A atividade sérica da ECA foi significativamente reduzida no dia 2 (2 dias após o início do consumo de FVH; P=0,049), em comparação ao dia -6 (antes do início do consumo da dieta FVH e uso de furosemida). Isto indica que o ingrediente teste teve um efeito inibidor da ECA. Contudo, este efeito não persistiu ao longo do tempo, no qual as concentrações de ECA voltaram a ser similar às medições iniciais. Com relação a aldosterona sérica (p=0,036), está também foi menor no dia 2, sendo que, a diminuição das concentrações de aldosterona acompanharam a diminuição das concentrações de ECA. Contudo esta redução verificada no dia 2, também não foi mantida, e aumentou no dia 7 e 20, caracterizando um efeito rebote desta resposta fisiológica, por possível ativação de outros mecanismos. De acordo com estes achados, a inclusão de apenas 10% da FVH na dieta pode não ter sido suficiente para causar um efeito persistente na inibição da ECA ao longo do tempo. A UAldo/cr (p=0,080) não apresentaram alteração durante o estudo, embora tendeu ao aumento. Esta tendência provavelmente aconteceu pelo aumento da liberação de aldosterona sérica verificada ao longo do tempo. Este resultado demonstra que o consumo de FVH não teve um efeito sobre o escape de aldosterona durante o teste. Possivelmente o baixo efeito no bloqueio da ECA, não causou o mesmo escape de aldosterona visto em estudos anteriores utilizando Enalapril ou Benazepril como bloqueadores da ECA.

Tabela 1. Parâmetros bioquímicos do teste de eficácia da FVH

Consumo	Dieta FVC			Dieta FVH			
	Fase de adaptação (sem uso de fármaco)	Uso de furosemida (2 mg/kg PC, BID)					
Uso de fármaco	Dia -12	Dia -6	Dia 0	Dia 2	Dia 7	Dia 20	p ¹
ECA	-	37,8 ± 10,36 ^a	34,0 ± 10,12 ^{ab}	20,25 ± 7,27 ^b	33,57 ± 4,50 ^{ab}	29,00 ± 1,41 ^{ab}	0,049
Aldo (pg/ml) ²	-	51,72 ± 15,55 ^{ab}	52,00 ± 12,98 ^{ab}	42,50 ± 15,41 ^a	67,65 ± 7,30 ^b	65,97 ± 3,22 ^{ab}	0,036
UAldo/Cr (ug/g) ³	-	1,70 ± 0,49	2,75 ± 0,89	2,65 ± 0,86	3,24 ± 0,98	3,75 ± 0,69	0,080

Letras diferentes (a,b,c) na coluna indicam diferenças significativas entre as médias dos tratamentos. ¹ Foi estabelecido nível de significância de 5%. ² Aldosterona; ³ Relação Aldosterona: Creatinina.

Conclusão: A farinha de vísceras de aves hidrolisada na inclusão de 10% na dieta mostrou um efeito inibidor da ECA em cães, contudo este efeito não foi mantido no tempo, sendo recomendados estudos utilizando maiores inclusões do ingrediente.

Agradecimentos: à empresa Premier® Pet pelo financiamento da pesquisa

Referências Bibliográficas: 1 AMES, M. K., ATKINS, C. E., & PITT, B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *Journal of veterinary internal medicine*, 33(2), 363-382. 2019.2 ADIN, D., ATKINS, C., DOMENIG, O., DEFRANCESCO, T., KEENE, B., TOU, S., & MEURS, K. M. Renin-angiotensin aldosterone profile before and after angiotensin-converting enzyme-inhibitor administration in dogs with angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. *Journal of veterinary internal medicine*, 34(2), 600-606.2020.3 ZÓIA MILTENBURG, T., UANA DA SILVA, M., BOSCH, G., & VASCONCELLOS, R. S. (2021). Effects of enzymatically hydrolysed poultry byproduct meal in extruded diets on serum angiotensin-converting enzyme activity and aldosterone in cats. *Archives of Animal Nutrition*, 75(1), 64-77.4 LANTIS AC, AMES MK, WERRE S, et al. The effect of enalapril on furosemide-activated renin-angiotensin-aldosterone system in healthy dogs. *J Vet Pharmacol Therap* 2015; 38: 513-5175 Sakatani, A., Miyagawa, Y., & Takemura, N. (2016). Evaluation of the effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, alacepril, on drug-induced renin-angiotensin-aldosterone system activation in normal dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 18(3), 248-254.6 LANTIS AC, AMES MK, ATKINS CE, et al. Aldosterone breakthrough with benazepril in furosemide-activated renin-angiotensin-aldosterone system in normal dogs. *J Vet Pharmacol Therap* 2014; 38: 65-73.