

AUTORES
AUTHORS

✉ **Renata Alexandra Moreira das NEVES**
Thaís CAMPOS
Ursula Maria Lanfer MARQUEZ*

Universidade de São Paulo,
Faculdade de Ciências Farmacêuticas,
Departamento de Alimentos de Nutrição Experimental, USP,
Caixa Postal 66083, CEP 05315970, São Paulo, SP.
*email: lanferum@usp.br

RESUMO

Peptídeos biologicamente ativos vêm sendo encontrados em hidrolisados enzimáticos obtidos a partir de diversas fontes protéicas e extensivamente estudados durante os últimos 15 anos, a fim de atender os interesses de pesquisadores bem como da indústria farmacêutica e alimentícia no desenvolvimento de dietas contendo ingredientes funcionais, capazes de modular funções fisiológicas específicas. Dentre vários peptídeos bioativos, esta revisão focaliza os avanços relatados na literatura a respeito de peptídeos isolados de proteínas alimentares e seu papel na prevenção complementar não medicamentosa e/ou no tratamento da hipertensão, que é fator de risco no desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Estes peptídeos inibem a enzima conversora da angiotensina-I (ECA), responsável pela hidrólise de dois importantes substratos envolvidos na regulação da pressão arterial, a angiotensina-I e a bradicinina. Peptídeos que possuem esta função já foram isolados de vários hidrolisados de proteínas animais e vegetais, como caseína, soro do queijo, leite fermentado, proteínas do milho, soja e também de carne de frango e de proteínas do peixe, porém ainda não há um completo entendimento da relação estrutura x atividade dos peptídeos. Além disso, não há uma correlação clara entre a atividade inibitória "in vitro" e os efeitos de redução da pressão sanguínea, concluindo-se que são necessários mais estudos para explicar os mecanismos envolvidos.

ABSTRACT

Biologically active peptides have been found in the enzymic hydrolysates derived from various protein sources and have been extensively studied during the last 15 years in order to attend the interests of researchers and pharmaceutical and food industries in developing dietary-based functional components capable of modulating specific physiological functions. Among a number of these bioactive peptides, this review is focused on the advances reported in literature about peptides isolated from food proteins and their emerging role as a complementary non-medicinal prevention and/or treatment of hypertension, which is a risk factor in the development of cardiovascular diseases. These peptides inhibit the angiotensin I-converting enzyme (ACE) which is responsible for the hydrolysis of two important substrates involved in the regulation of the arterial pressure, angiotensin I and bradykinin. Peptides that play this function have already been isolated from several animal and vegetable food protein hydrolysates, such as casein, cheese whey, fermented milk, corn gluten, soybean and also from chicken muscle and fish proteins but a full understanding of their structure x activity relationship is still unclear. Besides that there is not a clear correlation among the in vitro inhibitory potencies of these peptides and their blood pressure lowering effects and it was concluded that still more studies are needed to explain the mechanisms involved.

PALAVRAS-CHAVE
KEY WORDS

hipertensão arterial; peptídeos bioativos;
enzima conversora da ECA
hypertension; bioactive peptides;
angiotensin I- converting enzyme

1. INTRODUÇÃO

1.1 Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) também denominada de pressão alta, é uma das mais importantes causas de morbi-mortalidade universal, sendo responsável pela redução da expectativa e qualidade de vida. Consultando os últimos informes sobre a mortalidade no Brasil divulgados pelo Ministério da Saúde, as doenças do aparelho circulatório, correspondem a 27% do total de óbitos, constituindo, portanto, a causa determinante de morte mais freqüente na população (MS/SVS/DASIS, 2002). No ano de 2003, o "National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee", o qual representa organizações de profissionais, voluntários e agências federais de saúde dos Estados Unidos, divulgou o JNC 7, "Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure", sugerindo uma nova classificação da pressão sanguínea, incluindo uma nova categoria, a pré-hipertensão, por representar uma alta porcentagem da população (Tabela 1).

Pacientes que estão no estágio de pré-hipertensão são aqueles que apresentam alto risco de desenvolver a doença, possuindo duas vezes mais a probabilidade de tornarem-se hipertensos do que os que apresentam valores mais baixos. Pacientes neste estágio são também aqueles que respondem ao tratamento não-medicamentoso (JNC 7, 2003).

Diante dessa realidade, programas e políticas de controle da hipertensão arterial vêm sendo implantados no nosso país com o objetivo de reduzir complicações, internações e mortes relacionadas à hipertensão e de aumentar o grau de conhecimento da população sobre a importância do controle da hipertensão arterial (MS/SPS, 2003).

1.2 Controle fisiológico da pressão arterial

O controle da pressão sanguínea é mediado por diferentes sistemas bioquímicos inter-relacionados, como os sistemas renina-angiotensina, do óxido nítrico, endotelial e das endopeptidases neurais (FITZGERALD, MURRAY e WALSH, 2004).

O sistema renina-angiotensina inicia-se com o angiotensinogênio, um glicopeptídeo com peso molecular de aproximadamente 60kDa, que é substrato da renina, uma proteinase composta por aproximadamente 350 aminoácidos, sintetizada e armazenada nas células justaglomerulares do rim. A renina atua sobre o angiotensinogênio, em resposta a uma queda na pressão sanguínea, depleção de sódio ou uma redução no volume plasmático, liberando a partir de sua porção N-terminal, um peptídeo de 10 aminoácidos, a angiotensina (ONDETTI e CUSHMAN, 1982).

Logo após a formação da angiotensina, ocorre a clivagem de dois aminoácidos (His-Leu-) de sua extremidade carboxila, formando o octapeptídeo angiotensina II, um potente vasoconstritor. Esta reação é catalisada pela ECA, enzima conversora da angiotensina, ocorrendo quase inteiramente nos pulmões (LI et al., 2004).

A ECA foi primeiramente identificada e isolada do plasma de cavalo por SKEGGS et al. (1954), possuindo

importante papel na regulação da pressão sanguínea, não só por promover a formação da angiotensina II, mas também por catalisar a degradação da bradicinina, um nonapeptídeo com ação hipotensora (YANG, ERDÖS e LEVIN, 1970). Com a formação da angiotensina II, ocorre estimulação do sistema nervoso simpático, secreção de aldosterona e de hormônio anti-diurético, bem como diminuição do tônus vagal, além de ser responsável por vários efeitos diretos sobre os rins, diminuindo a excreção de sal e água, levando a um aumento gradual no volume do líquido extracelular e, conseqüentemente, elevando a pressão arterial (ROBERTSON et al., 1987).

São conhecidas duas isoformas da ECA, a somática (150 - 180kDa) e a germinal ou testicular, presente em células germinativas (EL-DORRY et al., 1982). A ECA somática é composta de dois sítios homólogos, descritos como domínio N e domínio C, referindo-se às porções N e C-terminal da molécula, respectivamente, cataliticamente independentes (WEI et al., 1991). Estudos do genoma humano descrevem uma terceira isoforma, a ECA homóloga ou ECA 2, que contém um único sítio ativo e hidrolisa a angiotensina I e II, porém não hidrolisa a bradicinina (CRACKOWER et al., 2002).

1.3 Tratamento da hipertensão

O tratamento medicamentoso da hipertensão baseia-se na administração de medicamentos anti-hipertensivos, tais como diuréticos, inibidores adrenérgicos, vasodilatadores, bloqueadores de canais de cálcio, antagonistas do receptor AT1 da angiotensina e inibidores da ECA, em monoterapia ou em associação, conforme a indicação clínica mais apropriada.

A efetividade dos tratamentos indicados já foi claramente comprovada, porém a manutenção da pressão arterial dentro dos níveis desejáveis ainda é insatisfatória. Isso se deve em grande parte à falta de adesão ao tratamento. Estudos têm apontado que a falta de controle da hipertensão está em torno de 30 a 40%, podendo chegar ao grau mais elevado, ou seja, ao abandono do tratamento, com índice de 56% (BUSNELLO et al., 2001).

1.4 Tratamento da hipertensão com inibidores da ECA

Tratamento medicamentoso

O captopril (2-D-metil-3-mercaptopropanoill-prolina) foi o primeiro inibidor específico da ECA descrito na

Tabela 1 Classificação da pressão arterial (> 18 anos) segundo JNC 7.

Classificação	Pressão sistólica (mmHg)	Pressão diastólica (mmHg)
Normal	< 120	< 80
Pré-hipertensão	120 - 139	80 - 89
Hipertensão Estágio 1	140 - 159	90 - 99
Hipertensão Estágio 2	160	100

Fonte: JNC 7, 2003.

literatura por ONDETTI, RUBIN e CUSHMAN (1977). Contudo, a sua administração era acompanhada de importantes efeitos colaterais nos pacientes, atribuídos ao grupo SH presente em sua molécula. Iniciou-se a procura por novos fármacos que não apresentassem este grupo, sendo os mais conhecidos o enalapril e o lisinopril.

Atualmente, os inibidores da ECA podem ser classificados em três grandes grupos, com base em sua estrutura química: (1) inibidores da ECA contendo um grupo sulfidrila, estruturalmente relacionados com o captopril; (2) inibidores da ECA contendo grupo dicarboxila, com estrutura relacionada ao enalapril e (3) inibidores da ECA contendo fósforo, com estrutura relacionada ao fosinopril.

Outros inibidores da enzima vêm sendo estudados, focalizando inibidores específicos para cada domínio, como por exemplo, o RXP407, inibidor do domínio N (DIVE et al., 1999) e o RXPA380, inibidor do domínio C (GEORGIADIS et al., 2003).

Tratamento não-medicamentoso coadjuvante

O tratamento medicamentoso por si só não é suficiente para a melhoria do quadro hipertensivo. Alterações no estilo de vida, como redução do consumo de bebidas alcoólicas, abandono do tabagismo, exercício físico e correção dos hábitos alimentares são considerados essenciais para o êxito do tratamento (SBH/SBC/SBN, 2002).

Os alimentos exercem diferentes respostas sobre a pressão arterial. Diversos estudos demonstram que peptídeos inibidores da ECA podem ser liberados de proteínas alimentares através da proteólise enzimática "in vivo" ou "in vitro", durante

a digestão gastrointestinal ou o processamento do alimento, de modo que o seu consumo contribui com a manutenção da pressão arterial e, como dito anteriormente, os indivíduos em estágio de pré-hipertensão seriam os mais beneficiados (FITZGERALD, MURRAY e WALSH, 2004).

1.5 Peptídeos inibidores da enzima conversora da angiotensina I (ECA)

FERREIRA (1965) foi o primeiro a isolar do veneno da cobra brasileira (*Bothrops jararaca*) pequenos peptídeos que exibiam uma forte atividade inibitória da ECA, sendo denominados de fatores potenciadores da bradicinina. Cinco anos após a sua descoberta, foram determinadas a seqüência de aminoácidos de sete destes inibidores, concluindo-se tratar de peptídeos contendo de 5 a 13 resíduos de aminoácidos com a seqüência Ala-Pro ou Pro-Pro no grupo C-terminal (FERREIRA et al., 1970; ONDETTI et al., 1971).

CHEUNG e CUSHMAN (1972) estudando a inibição da ECA por esses peptídeos concluíram que a inibição é do tipo competitiva e que os inibidores se ligam à enzima da mesma maneira que esta se liga ao substrato. Eles enfatizam, também, a importância dos três últimos resíduos de aminoácidos no grupo C-terminal, tanto para os substratos quanto para os inibidores. Com relação aos peptídeos inibidores, os pesquisadores observaram que todos apresentam um resíduo de prolina na penúltima posição da molécula no grupo C-terminal, exceto o SQ 20 475. Assim, a prolina poderia caracterizar inibidores da enzima.

Tabela 2 Peptídeos inibidores da ECA obtidos de diferentes fontes de proteínas alimentares.

Estrutura	Fonte	Obtenção	Referência
YAEERYPIL	Ovo	Pepsina	Miguel et al., 2004
IY	Algas	Calor	Suetsuna et al., 2004
GFXGTXGLXGF	Peito de frango	Protease de Aspergillus	Saiga et al., 2003
NG	Soja	Alcalase 2,4 L	Wu e Ding, 2002
NLP	Soja	Alcalase 2,4 L	Wu e Ding, 2002
IF	Geléia real	Pepsina/ quimotripsina/ tripsina	Matsui et al., 2002
MNP	Suínos	Termolisina	Arihara et al., 2001
GPL	Pele bacalhau	Alcalase / Pronase E	Byun & Kim, 2001
LKPNM	Peixe	Termolisina	Fujita et al., 2001
VIEKYP	Cogumelos	Alcoólica	Choi et al., 2001
ALPMHIR	-lactoalbumina	Tripsina	Mullaly et al., 1997
YGLF	-lactoalbumina	Síntese	Mullaly et al., 1996
LSP	-zeína	Termolisina	Miyoshi et al., 1991
TTMPLW	s1-Caseína	Tripsina	Maruyama et al., 1987
PLW	s1-Caseína	Síntese	Maruyama et al., 1987

1.6 Peptídeos inibidores da enzima conversora da angiotensina I (ECA) obtidos de proteínas alimentares

OSHIMA et al. (1979) foram os primeiros a relatar peptídeos inibidores da ECA produzidos a partir da digestão de proteínas alimentares por proteases. Recentemente, vários outros peptídeos foram isolados de diversas fontes alimentares, como pode-se observar na Tabela 2.

WU E DING (2001) realizaram um estudo onde proteínas da soja, digeridas pela enzima alcalase, foram administradas a ratos espontaneamente hipertensos (SHR) na dose de 100 mg/dia/Kg de peso corporal durante um mês. Durante esse período observou-se que apesar do efeito do captopril, droga anti-hipertensiva utilizada como controle positivo, ter sido maior do que o dos peptídeos provenientes da proteína da soja, houve flutuação da pressão sanguínea. Variações na pressão sanguínea estão associadas com sérios danos como hemorragias cerebrais e derrames. Por outro lado, uma constante e progressiva redução da pressão foi observada durante a administração dos peptídeos, sendo uma desejável vantagem frente à utilização do medicamento.

FUJITA, YAMAGAMI E OHSHIMA (2001) demonstraram também que o hidrolisado do pescado *Katsuoibushi*, submetido à digestão com termolisina, apresentava efeitos hipotensores, tanto em humanos como em ratos SHR. Verificou-se que a dose mínima efetiva era de 125 mg/Kg, sendo que a administração de 290 mg/Kg levou a uma queda de 10 mmHg na pressão sanguínea; observou-se também que a redução da pressão seguia um padrão de dose-dependência. No estudo com humanos, uma dose diária de 1,5 g do pescado por dia, administrada a indivíduos com níveis de pressão sistólica e diastólica superiores a 130 e 85 mmHg, respectivamente, reduziu a pressão sanguínea sem causar qualquer efeito adverso, possibilitando desta forma a utilização deste produto como suplemento alimentar.

FUGLSANG, NILSSON E NYBORG (2002) utilizaram linhagens de *Lactobacillus helveticus*, para produzir leite fermentado rico em peptídeos inibidores da ECA. Devido ao fato do sistema proteolítico destas bactérias ser totalmente inespecífico, clivando a caseína em várias posições, combinado com o fato de que a ECA pode ser inibida por peptídeos com variadas estruturas, pode-se acreditar que existe uma possível correlação entre proteólise, medida como grupamentos amino livres, e a inibição da ECA. Observou-se que a administração de 10 ml/Kg de peso corporal de leite fermentado com *Lactobacillus helveticus* a ratos SHR, produziu uma queda de aproximadamente 30 mmHg na pressão sistólica destes animais.

Notou-se também que, diferentemente de drogas antagonistas de -adrenérgicos, utilizadas no tratamento da hipertensão, ao bloquearem a ação simpática -adrenérgica no coração, diminuem diretamente a frequência cardíaca, não houve alterações significativas na frequência cardíaca dos animais que receberam amostras do leite fermentado.

1.7 Metabolização dos peptídeos inibidores da ECA

A digestão e a absorção gastrointestinal são as principais barreiras para que os peptídeos inibidores da ECA exerçam a sua ação. Assim, ensaios de digestibilidade "in vitro"

e "in vivo" têm sido desenvolvidos com o objetivo de conhecer melhor a sua biodisponibilidade.

"IN VITRO"

Os ensaios "in vitro" se baseiam na incubação dos peptídeos com enzimas proteolíticas (CHOI et al., 2001, MAENO, YAMAMOTO e TAKANO, 1996). MATSUI et al. (2002) sugerem que a produção de hidrolisados contendo peptídeos inibidores seja realizado com proteases do próprio trato gastrointestinal, devido à vantagem de produzir peptídeos que seriam resistentes à digestão fisiológica.

"IN VIVO"

Ratos SHR são utilizados como modelo pelas semelhanças da hipertensão entre essa linhagem e o homem. Além do desenvolvimento da hipertensão, esses animais desenvolvem doenças cardiovasculares e sofrem influência genética e ambiental, sendo sensíveis à administração de sódio (YAMAMORI, 1988, FUJITA, YAMAGAMI e OHSHIMA, 2001).

Informações importantes são obtidas através dos ensaios "in vitro", no entanto é somente através de estudos "in vivo" que se pode avaliar de forma confiável a possível ação anti-hipertensiva de um alimento (FITZGERALD, MURRAY e WALSH, 2004).

A relação entre estrutura versus atividade biológica dos peptídeos inibidores da ECA, obtidos das proteínas alimentares, ainda não está totalmente elucidada. Contudo, os peptídeos apresentam algumas características em comum, como por exemplo, a presença de resíduos de prolina, bem como a seqüência dos três últimos aminoácidos no grupo carboxila terminal, que parece ser importante na ligação com a ECA. Parece existir preferência por substratos contendo resíduos de aminoácidos hidrofóbicos (aromáticos ou de cadeia ramificada), no grupo C-terminal e aminoácidos de cadeia alifática no grupo N-terminal (KOHAMA et al., 1991, ONDETTI e CUSHMAN, 1982; CHEUNG et al., 1980).

Tendo em vista a diversidade de peptídeos inibidores da ECA descritos na literatura, mais estudos são necessários para uma melhor compreensão do mecanismo de redução da pressão arterial pelos peptídeos derivados de proteínas

2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARIHARA, K., NAKAGASHIMA, Y., MUKAI, T., ISHIKAWA, S., ITOH, M. Peptide inhibitors for angiotensin I-converting enzyme from enzymatic hydrolysates of porcine skeletal muscle proteins. *Meat Science*, v. 57, p.319-324, 2001.

BUSNELLO, R. G., MELCHIOR, R., FACCIN, C., VETTORI, D. PETTER, J., MOREIRA, L. B., FUCHS, F. D. Características associadas ao abandono do acompanhamento de pacientes hipertensos atendidos em um ambulatório de referência. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v.76, n.5, p.349-51, 2001.

BYUN, H.G., KIM, S.K. Purification and characterization of angiotensin I converting enzyme (ACE) inhibitory peptides

from Alaska pollack (*Theragra chalcogramma*) skin. *Process Biochemistry*, v.36, p.1155-1162, 2001.

CHEUNG, H.S., CUSHMAN, D.W. Inhibition of homogeneous angiotensin-converting enzyme of rabbit lung by synthetic venom peptides of *Bothrops jararaca*. *Biochimica Biophysica Acta*, v.293, p.451-463, 1972.

CHOI, H.S., CHO, H.Y., YANG, H.C., RA, K.S., SUH, H.J. Angiotensin I-converting enzyme inhibitor from *Grifola frondosa*. *Food Research Internacional*, v.34, p.177-182, 2001.

CRACKOWER MA, SARAO R, OUDIT GY, YAGIL, C., KOZIERADZKI, I., SCANGA, S.E., OLIVEIRA-DOS-SANTOS, A.J., COSTA, J., ZHANG, L., PEI, Y., SCHOLEY, J., FERRARIO, C.M., MANOUKIAN, A.S., CHAPPELL, M.C., BACKX, P.H., YAGIL, Y., PENNINGER, J.M. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*, v.417, n. 6891, p. 822-828, 2002.

DIVE, V., COTTON, J., YIOTAKU, A., MICHAUD, A., VASSILIOU, S., JIRACEK, J., VAZEOX, G., CHAUVET, M.T., CUNIASSE, P., CORVOM, P. RXP407, a phosphinic peptide, is a potent inhibitor of angiotensin I converting enzyme able to differentiate between its two active sites. *Proceedings of National Academy of Sciences of the USA.*, v.96, n.8, p. 4330-4335, 1999.

EL-DORRY, H.A., BULL, H.G., IWATA, K., THORNBERRY, N.A., CORDLES, E.H., SOFFER, R.L. Molecular and catalytic properties of rabbit testicular dipeptidyl carboxypeptidases. *Journal of Biological Chemistry*, v.257, p.14128-14133, 1982.

FERREIRA, S.H. A bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of *Bothrops jararaca*. *British Journal of Pharmacology*, v.24, p.163-169, 1965.

FERREIRA, S.H., BARTELT, D.C., GREENE, L.J. Isolation of bradykinin-potentiating peptides from *Bothrops jararaca* venom. *Biochemistry*, v.9, p.2583-2593, 1970.

FITZGERALD, R. J., MURRAY, B. A., WALSH, D. J. The emerging role of dairy proteins and bioactive peptides in nutrition and health. *Journal of Nutrition*, v.134, p. 980S-988S, 2004.

FUGLSANG, A., NILSSON, D., NYBORG, N. C. B. Cardiovascular effects of fermented milk containing angiotensin-converting enzyme inhibitors evaluated in permanently catheterized, spontaneously hypertensive rats. *Applied and Environmental Microbiology*, v.68, n.7, p.3566-3569, 2002.

FUJITA, H., YAMAGAMI, T., OHSHIMA, K. Effects of an ace-inhibitory agent, katsuobushi oligopeptide, in the spontaneously hypertensive rat and in borderline and mildly hypertensive subjects. *Nutrition Research*, v.21, p.1149-1158, 2001.

GEORGIADIS, D., BEAU, F., CZARNY, B., COTTON, J., YIOTAKIS, A., DIVE, V. Roles of the two active sites of somatic angiotensin-converting enzyme in the cleavage of angiotensin I and bradykinin: in rights from selective inhibitors. *Circulation Research*, v.93, n.2, p.148-154, 2003.

JNC 7. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. NIH publication, n.03-5233,

May, 2003.

KOHAMA, Y., OKA, H., KAYAMORI, Y., TSUJIKAWA, K., MIMURA, T., NAGASE, Y., SATAKE, M. Potent synthetic analogues of angiotensin-converting enzyme inhibitor derived from tuna muscle. *Agricultural and Biological Chemistry*, v.55, n.8, p. 2169-2170, 1991.

LI, G. H., LE, G. W., SHI, Y. H., SHRESTHA, S. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides derived from food proteins and their physiological and pharmacological effects. *Nutrition Research*, v. 24, p.469-486, 2004.

MAENO, M., YAMAMOTO, N., TAKANO, T. Identification of an antihypertensive peptide from casein hydrolysate produced by a proteinase from *Lactobacillus helveticus* CP790. *Journal of Dairy Science*, v.79, p.1316-1321, 1996.

MARUYAMA, S.; MITACHI, H., AWAYA, J., KURONO, M., TOMIZUKA, N., SUZUKI, H. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory activity of the C-terminal hexapeptide of alpha1-casein. *Agricultural and Biological Chemistry*, v. 54, p. 2557-2561, 1987.

MATSUI, T., YUKIYOSHI, A., DOI, S., SUGIMOTO, H., YAMADA, H., MATSUMOTO, K. Gastrointestinal enzyme production of bioactive peptides from royal jelly protein and their antihypertensive ability in SHR. *Journal of Nutritional Biochemistry*, v.13, p. 80-86, 2002.

MIGUEL, M., RECIO, I., GOMEZ-RUIZ, J.A., RAMOS, M., LOPEZ-FANDINO, R. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory activity of peptides derived from egg white proteins by enzymatic hydrolysis. *Journal of Food Protection*, v.67, n.9, p.1914-1920, 2004.

MIYOSHI, S., ISHIKAWA, H., KANEKO, T., FUKUI, F., TANAKA, H., MARUYAMA, S. Structures and activity of angiotensin-converting enzyme-inhibitors in an alpha-zein hydrolysate. *Agricultural and Biological Chemistry*, v.55, n.5, p.1313-1318, 1991.

M S / S P S . Disponível em :
<http://dtr2001.saude.gov.br/sps/areastecnicas/cnhd/apresentacao/home.htm>. Acesso em: 10 dez. 2004.

MS/SVS/DASIS. Sistema de Informações sobre mortalidade SIM. Disponível em :
<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe/sim/cnv/ obtuf.def>. Acesso em: 8 dez. 2003.

MULLALY, M.M., MEISEL, H., FITZGERALD, R.J. Synthetic peptides corresponding to alphas1-lactalbumin and beta-lactoglobulin sequences with angiotensin I-converting enzyme inhibitory activity. *Biological Chemistry Hoppe-Seyler*, v.377, p.259-260, 1996.

MULLALY, M.M., MEISEL, H., FITZGERALD, R.J. Identification of a novel angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptide corresponding activity to a tryptic fragment of bovine beta-lactoglobulin. *FEBS Letters*, v.402, p.99-101, 1997.

ONDETTI, M.A., CUSHMAN, D.W. Enzymes of the renin-angiotensin system and their inhibitors. *Annual Review of Biochemistry*, v.51, p.283-308, 1982.

ONDETTI, M.A., RUBIN, B., CUSHMAN, D.W. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science*, v.196, p.441-444, 1977.

ONDETTI, M.A., WILLIAMS, N.J., SABO, E.F., PLUVEC, J., WEAVER, E.R., KOCY, O. Angiotensin-converting enzyme inhibitors from the venom of *Bothrops jararaca*: isolation, elucidation of structure and synthesis. *Biochemistry*, v.10, p.4033-4039, 1971.

OSHIMA, G., SHIMABUKURO, H., NAGASAWA, K. Peptide inhibitors of angiotensin I-converting enzyme in digests of gelatin by bacterial collagenase. *Biochimica Biophysica Acta*, v.566, p.128-137, 1979.

ROBERTSON, J. I. S.; TILLMAN, D. M.; BALL, S. G.; LEVER, A.F. Angiotensin converting enzyme inhibition in hypertension. *Journal of Hypertension*, v.5, suppl. 3, p. S19-S25, 1987.

SAIGA, A., OKUMURA, T., MAKIHARA, T., KATSUTA, S., SHIMIZU, T., YAMADA, R., NISHIMURA, T. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides in a hydrolyzed chicken breast muscle extract. *Journal of Food and Agricultural Chemistry*, v.51, n.6, 1741-45, 2003

SBH/SBC/SBN. IV Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. 2002.

KEGGES, L.T., MARSH, W.H., KAHN, J.R., SHUMWAY, N.P. The existence of two forms of hypertension. *Journal of Experimental Medicine*, v.99, p.275-282, 1954.

SUETSUNA, K., MAEKAWA, K., CHEN, J.R. Antihypertensive effects of *Undaria pinnatifida* (wakame) peptide on blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*, v.15, n.5, p. 267-272, 2004.

WEI, L., ALHENC-GELAS, F., CORVOL, P., CLAUSER, E. The two homologous domains of human angiotensin-converting enzyme are both catalytically active. *Journal of Biological Chemistry*, v.266, p.9002-9008, 1991.

WU, J., DING, X. Hypotensive and physiological effect of angiotensin converting enzyme inhibitory peptides derived from soy protein on spontaneously hypertensive rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 49, p. 501-506, 2001.

WU, J., DING, X. Characterization of inhibition and stability of soy-protein-derived angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides. *Food Res. Int.*, v.35, p.367-375, 2002.

YAMAMORI, Y. The model and its relation to human essential hypertension. In: *Cardiology1: Hypertension*. London: Butterwork Scientific, 1988. P.57-77.

YANG, H.Y.T., ERDÖS, E.G., LEVIN, Y. A dipeptidyl carboxypeptidase that converts angiotensin I and inactivates bradykinin. *Biochimica Biophysica Acta*, v.214, p.374-376, 1970.