

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA
CURSO DE LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

ANDREZA PEREIRA DE AMORIM

**ENCAPSULAMENTO DE PEPTÍDEOS INIBIDORES DA ENZIMA
CONVERSORA DE ANGIOTENSINA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Recife, 2022

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA
CURSO DE LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**ENCAPSULAMENTO DE PEPTÍDEOS INIBIDORES DA ENZIMA
CONVERSORA DE ANGIOTENSINA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

ANDREZA PEREIRA DE AMORIM

Monografia apresentada à coordenação do curso de Licenciatura em Ciências Biológicas da Universidade Federal Rural de Pernambuco, sob orientação da Professora Raquel Pedrosa Bezerra e co-orientação da Msc. Karoline Mirella Soares de Souza como requisito para obtenção do título de Licenciada em Ciências Biológicas, de acordo com as exigências.

Recife, 2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- A524e Amorim, Andreza Pereira de
ENCAPSULAMENTO DE PEPTÍDEOS INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA / Andreza Pereira de Amorim. - 2022.
51 f. : il.
- Orientadora: Raquel Pedrosa Bezerra.
Coorientadora: Karoline Mirella Soares de Souza.
Inclui referências.
- Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Licenciatura em Ciências Biológicas, Recife, 2022.
1. anti-hipertensivo. 2. biopolímeros. 3. entrega controlada. 4. partículas. 5. lipossoma. I. Bezerra,
Raquel Pedrosa, orient. II. Souza, Karoline Mirella Soares de, coorient. III. Título

ANDREZA PEREIRA DE AMORIM

ENCAPSULAMENTO DE PEPTÍDEOS INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA
DE ANGIOTENSINA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Monografia apresentada à coordenação do curso de Licenciatura em Ciências Biológicas da Universidade Federal Rural de Pernambuco, sob orientação da Professora Raquel Pedrosa Bezerra e co-orientação da Msc. Karoline Mirella Soares de Souza como requisito para obtenção do título de Licenciada em Ciências Biológicas, de acordo com as

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Raquel Pedrosa Bezerra
(UFRPE)

Prof^a Dr^a Rebeca Gonçalves de Melo
(Secretaria de Educação e Esportes do Estado de PE)

Msc. Leandro Paes de Brito
(UFPE)

Dr^a. Marlllyn Marques da Silva
(UFRPE)

Recife, 2022

Dedico a mim mesma, pois, apesar dos diversos apoios, eu fui a principal responsável pela realização desse trabalho.

AGRADECIMENTOS

Como em tudo em minha vida, agradeço primeiramente a Deus pela minha vida e diversas oportunidades que ele me proporcionou.

Aos meus pais (Andrea Maria e Nivaldo Pereira) e irmãs (Karoline Amorim e Rafaela Amorim), por todo apoio e suporte por todos os anos da graduação.

A André Costa, que apoia a todos os meus sonhos, que caminha ao meu lado, trilhando novos caminhos e almejando novos objetivos

Aos meus colegas de graduação que surtaram comigo em todos os períodos e deixaram o caminho um pouco mais leve (Lucas Dutra, Gabi Pinheiro, Tarciso Roberto, Géssica Gomes, Kássio Endryw, Vinicius Breno, Maria Emannuele, Danilo Alcântara, Allan Moura).

Aos meus colegas de laboratórios pela companhia e ensinamento (Yanara Alessandra, José Noé, Leandro Paes, Karoline Mirela, Ariadne, Maria Laura).

À Professora Raquel Pedrosa pela orientação durante toda a graduação e pelas oportunidades.

RESUMO

Os hidrolisados de proteínas (peptídeos) isolados de diversas fontes apresentam uma ampla gama de atividades biológicas, como anti-hipertensivas. Esses peptídeos anti-hipertensivos atuam inibindo a enzima conversora de angiotensina-I (ECA) no sistema cardiovascular, contribuindo para a prevenção e tratamento da hipertensão. A administração oral deste peptídeo pode ser alterada pela ação de enzimas gastrointestinais. Assim, a encapsulação tem sido uma alternativa para preservar a atividade dos peptídeos inibidores da ECA. O objetivo deste artigo foi revisar sistematicamente estudos que avaliaram a encapsulação de peptídeos da ECA. Foi realizada uma busca eletrônica nas bases de dados Pubmed, Web of Science, Scopus e complementada por busca manual no período de 2011 a 2022. No total, foram avaliados 102 artigos e apenas 12 se enquadraram nos critérios de inclusão. Nano/lipossoma é o sistema de entrega mais comum, embora nano/micropartículas tenham melhor valor de eficiência de encapsulamento (EE). Em geral, a gelificação ionotrópica e uma combinação de alginato de sódio e goma arábica forneceram o melhor valor de EE. Entre os sistemas nano/lipossomais, a técnica de hidratação de filme e fosfatidilcolina (FC) como material carreador tem sido a escolha predominante para encapsulamento de peptídeos inibidores da ECA, embora o uso da técnica de hidratação de filme tenha apresentado maiores valores de EE quando, fosfolipídios de soja (FS) foi usado como carreador material. Assim, a escolha da técnica e do material torna-se uma etapa crucial para o encapsulamento eficaz dos peptídeos da ECA.

Palavras-chave: anti-hipertensivo; biopolímeros; entrega controlada; partículas; lipossoma.

ABSTRACT

Protein hydrolysates (peptides) isolated from various sources have a wide range of biological activities, such as antihypertensive. These peptides inhibit angiotensin-I converting enzyme (ACE) in the cardiovascular system contribute to the prevention and treatment of hypertension. Oral administration of this peptide can be altered by the action of gastrointestinal enzymes. Thus, encapsulation has been an alternative for preserving the activity of ACEi peptides. The purpose of this article was to systematically review studies that evaluated encapsulation of ACEi peptides. An electronic search of the Pubmed, Web of Science, Scopus databases and supplemented by a manual search was conducted from 2011 to 2022. In total, 102 articles were evaluated and only 12 fitted in the inclusion criteria. Nano/liposome is the most common delivery system, although nano/microparticles have better encapsulation efficiency (EE) value. In general, ionotropic gelation and a combination of sodium alginate and gum arabic provided the best EE value. Among nano/liposomal systems, film hydration technique and phosphatidylcholine (PC) as carrier material has been the predominant choice for ACEi peptide encapsulation, although the use of the film hydration technique showed higher EE values when, soybean phospholipids (SP) was used as carrier material. Thus, the choice of technique and material becomes a crucial step for the effective encapsulation of ACEi peptides.

Keywords: antihypertensive; biopolymers; controlled delivery; particles; liposome.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Classificação de diferentes formações de lipossomas.

Tabela 2 Avaliação do risco de viés dos estudos selecionados para a revisão sistemática sobre encapsulamento de peptídeos iECA.

Tabela 3 Visão geral da encapsulação de peptídeos iECA.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Classificação de diferentes formações de lipossomas.

Figura 2 – Diagrama PRISMA descrevendo o fluxo de informações através de várias etapas da revisão sistemática.

Figura 3 Resumo gráfico da porcentagem de respostas positivas (sim) para cada critério de qualidade.

Figura 4 Resumo gráfico dos melhores métodos e sistema de encapsulamento.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AS – Alginato de Sódio;

CM – Carboximetilado;

CO – Colágeno;

CO – Colesterol;

DPFC – L- α -dipalmitoil fosfatidilcolina

ECA – Enzima conversora de angiotensina;

EE – Eficiência de encapsulamento

EM – Esfingomielina

FC – Fosfatidilcolina

FS – Fosfolipídios de soja;

G – Glicerol;

GA – Goma arábica

GE – Gelatina;

IC₅₀ – Concentração necessária para inibir 50% da ECA

iECA – Inibidor da enzima conversora de angiotensina;

LC – Lectina;

Lys – Lisina;

MASTARI – *MetaAnalysis of Statistics Assessment and Review Instrument*;

MPFC – 1-miristoil-2-palmitoil-sn-glicero-3-fosfatidilcolina

OMS – Organização Mundial da Saúde;

PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*;

QT – Quitosana;

SRRA – Sistema renina angiotensina aldosterona;

T – Trioleína;

SÚMARIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
2.1 Hipertensão: epidemiologia e mecanismos de controle	14
2.2 Sistema renina angiotensina aldosterona	15
2.3 Peptídeos bioativos e suas propriedades anti-hipertensivas	17
2.4 Encapsulamento	19
2.5 Lipossomas	20
2.6 Partículas de géis ou biopolímeros	21
3. OBJETIVOS	22
3.1 Geral:	22
3.2 Específicos:	22
4 MATERIAL E MÉTODOS	22
4.1 Banco de dados e estratégia de busca	22
4.2 Critérios de elegibilidade	23
4.3 Seleção dos estudos e extração dos dados	23
5 RESULTADOS	24
5.1 Extração de dados	24
5.2 Avaliação do risco de viés	25
5.3 Fonte de peptídeos iECA	29
5.4 Tipos de sistemas utilizados	32
5.5 Métodos utilizados	32
5.6 Tipos de material de parede	32
6 DISCUSSÃO	33
7 CONCLUSÃO	39
8. REFERENCIAS	39

1. INTRODUÇÃO

Hidrolisados de proteínas e peptídeos extraídos de diferentes fontes, como algas (AMORIM *et al.*, 2022), frutas e sementes (MEMARPOOR-YAZDI *et al.*, 2020), laticínios (MOSLEHISHAD *et al.*, 2013) e animal (Tu *et al.*, 2018) são conhecidos por suas bioatividades, por exemplo, anti-inflamatória, antimicrobiana e anti-hipertensivas (ALCÁZAR-VALLE *et al.*, 2020; AMORIM *et al.*, 2022; TANG, SWEE-SEONG *et al.*, 2018; XIE *et al.*, 2018). Em particular, os peptídeos anti-hipertensivos têm recebido mais atenção devido à alta prevalência e graves consequências da pressão arterial elevada, que afeta cerca de 1,6 bilhão de pessoas em todo o mundo (KEARNEY *et al.*, 2005; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

A hipertensão é uma doença crônica grave e um fator de risco para doenças cardiovasculares, como distúrbios dos vasos sanguíneos, fibrilação atrial, arteriosclerose, acidente vascular cerebral e doença renal (MOZAFFARIAN *et al.*, 2015; VERDECCHIA; ANGELI; REBOLDI, 2018). Um dos mecanismos de ação para controlar a hipertensão é através da inibição da enzima conversora de angiotensina I (ECA, EC 3.4.15.1), uma enzima envolvida no sistema renina-angiotensina (ZHENG; ZHANG; SAN, 2020). No entanto, os medicamentos inibidores da ECA (iECA) disponíveis comercialmente, como captopril e lisinopril, mostraram efeitos colaterais, seja tosse seca, distúrbios do paladar, erupções cutâneas e insuficiência renal (KOSTIS *et al.*, 2018). Assim, os peptídeos naturais iECA foram reconhecidos como potencial alternativa para o tratamento da hipertensão (ABDEL-HAMID *et al.*, 2017; CAO *et al.*, 2017).3333

No entanto, as aplicações dos peptídeos iECA ainda são limitadas devido à sua estabilidade e biodisponibilidade que são influenciadas por diversos fatores, como pH, temperatura, composição iônica (JAO; HUANG; HSU, 2012; SHISHIR *et al.*, 2018). Além disso, quando administrados oralmente, os peptídeos bioativos são submetidos a enzimas gastrointestinais e muitos peptídeos não resistem à digestão humana simulada (PERRY; MCCLEMENTS, 2020; SEGURA-CAMPOS *et al.*, 2011). Uma alternativa adequada para proteger os peptídeos e manter sua atividade é a encapsulação, que se tornou uma técnica útil para potencializar a utilização de peptídeos bioativos na promoção da saúde (ĐORĐEVIĆ *et al.*, 2015; MOHAN *et al.*, 2015; MOHAN; MCCLEMENTS; UDENIGWE, 2016). Além disso, esta técnica permite

mascarar sabores desagradáveis dos peptídeos iECA (HERNÁNDEZ-LEDESMA; DEL MAR CONTRERAS; RECIO, 2011).

O encapsulamento permite o aprisionamento de moléculas bioativas através de um ou mais tipos de material carreador (SHISHIR *et al.*, 2018), os encapsulados podem ser classificados de acordo com seu tamanho: macro (> 5000 μm); micro (1–5000 μm); e nano (< 1 μm) (SAMAKRADHAMRONGTHAI *et al.*, 2019; SHARIF; KHOSHNOUDI-NIA; JAFARI, 2020). A encapsulação tem se destacado por proporcionar uma liberação sustentada e controlada, aumentando o tempo de residência na circulação, estabilidade em pH extremo, temperatura, altas concentrações de íons e hidrólise enzimática (MA, 2014; PERRY; MCCLEMENTS, 2020; TAMJIDI *et al.*, 2013).

Diferentes biopolímeros e métodos já foram relatados para encapsular peptídeos iECA derivados de fontes como girassol (LUO; HE, 2018) e amendoim (Li *et al.*, 2019a). E, assim, o objetivo deste trabalho foi analisar sistematicamente os estudos sobre encapsulamento de peptídeos iECA, incluindo suas técnicas, carreadores e eficiência de encapsulamento.

1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1 Hipertensão: epidemiologia e mecanismos de controle

A hipertensão é uma doença não transmissível, caracterizada pelos níveis da pressão arterial ser maior ou igual a 140/90 mmHg (NOBRE; MION JUNIOR, 2016), que pode estar associada a outras doenças como diabetes e obesidade (VERDECCHIA; ANGELI; REBOLDI, 2018), sendo por sua vez considerada um fator de risco para diversas doenças cardiovasculares, no quais incluem o acidente vascular cerebral, coronariana, doença arterial, fibrilação atrial e doença vascular (CAPPUCCIO; MILLER, 2016).

A principal causa da hipertensão, ainda, não está esclarecida, mas se sabe que é uma doença silenciosa, detectada tardiamente e, geralmente, não é controlada de forma adequada (VERDECCHIA; ANGELI; REBOLDI, 2018). Em âmbito mundial, segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) (2021) mais de 700 milhões de pessoas em todo o mundo é acometida pela hipertensão não tratada. Enquanto, no Brasil, a Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2020) aproximadamente 30% da população é afetada por essa doença, sendo considerada

uma das principais causas de morte e um problema de saúde pública. No ano de 2016, por exemplo, a hipertensão foi responsável pela morte de 49.640 mil pessoas no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Estudos têm relatado que a desigualdade socioeconômica e baixa escolaridade têm sido fatores de risco para o desenvolvimento da hipertensão, visto que isso fortalece uma má alimentação, sedentarismo e baixo acesso ao serviço de saúde (ALVES; FAERSTEIN, 2016; MARQUES *et al.*, 2020). Diante disso, mudanças no estilo de vida como exercício, controle de peso, redução e prevenção da ingestão excessiva de álcool, dieta com baixa ingestão de sal e carboidratos podem auxiliar na prevenção e no tratamento da hipertensão (BARROSO *et al.*, 2020).

Além disso, sabe-se que a hipertensão possui relação direta com o aumento da idade, sendo mais frequente em pessoas acima dos 65 anos de idade. Isso porque, no decorrer dos anos, ocorrem alterações fisiológicas no organismo, que podem estar relacionadas com o sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), um dos principais sistemas envolvido no controle central e periférico da pressão arterial (BARROSO *et al.*, 2020).

A partir disso, a supressão do SRAA tem sido uma alternativa medicamentosa para controle da hipertensão, na qual pode ser realizada de forma medicamentosa a partir inibidores da ECA, enzima que está envolvida no SRAA (GARCÍA-MORA *et al.*, 2017).

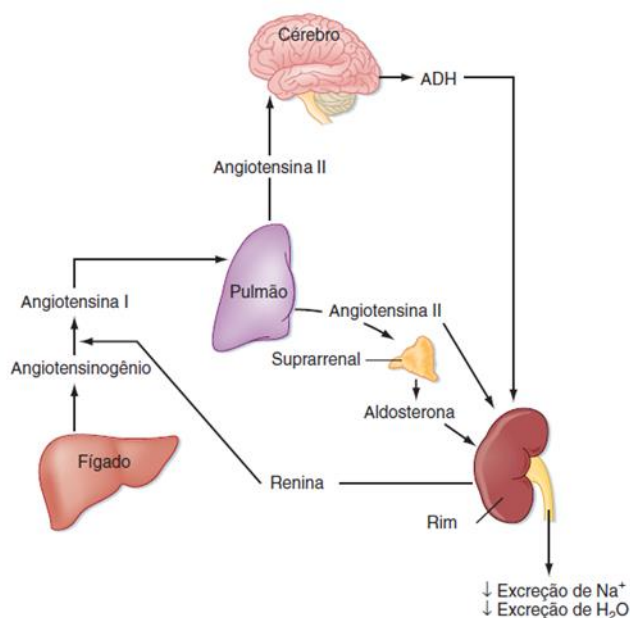
2.2 Sistema renina angiotensina aldosterona

O SRAA desempenha um papel importante no controle da pressão arterial, visto que mantém a estabilidade hemodinâmica. Quando há diminuição da pressão arterial, a renina, uma enzima sintetizada e armazenada nas células justaglomerulares dos rins, atua na clivagem do angiotensinogênio, uma proteína presente no fígado que apresenta cerca de 118 aminoácidos. A clivagem dessa proteína resulta na formação da angiotensina I, que por sua vez é catalisada pela ação da ECA em angiotensina II, o principal peptídeo efetor deste sistema (CHOUDHARY *et al.*, 2017; KAPARIANOS; ARGYROPOULOU, 2011)

A angiotensina II atua nos receptores AT1 promovendo a vasoconstrição dos vasos sanguíneos e na estimulação a liberação de aldosterona, um hormônio esteroide sintetizado zona glomerulosa da glândula adrenal, que tem como ação a

reabsorção de sódio e água, que como consequência eleva a pressão arterial (HORIUCHI; IWANAMI; MOGI, 2012; MOLTZER *et al.*, 2010; ZENNARO; RICKARD; BOULKROUN, 2013) (Figura 1).

Figura 1: Representação esquemática do SRAA



Fonte: Berne & Levy, (2010)

A ECA é uma (dipeptidilcarboxipeptidase) zinco-protease, na qual pode variar de tamanho entre 130 e 170kDa, isso porque está enzima apresenta em sua estrutura diferentes porções de carboidratos. Além disso, sabe-se que a mesma apresenta dois domínios, o domínio N e o domínio C, no qual cada um tem um sítio ativo de ligação a cofator zinco (ALUKO, 2015; MURRAY; FITZGERALD, 2007). Essa enzima é expressa em diversos tecidos, sendo mais predominante nos pulmões, rins, testículos, duodeno e placenta (BERNSTEIN *et al.*, 2013; METZGER *et al.*, 2011). Além da conversão de angiotensina I em angiotensina II no SRAA, a ECA é responsável pela inativação catalítica da bradicinina, um hormônio que tem ação de vasodilatação, em que leva a diminuição da pressão arterial (JANG *et al.*, 2011; MURRAY; FITZGERALD, 2007)

Diante disso, sabe-se que uma alta atividade do SRAA pode promover doenças crônicas e agudas, na qual incluem a hipertensão (PATEL *et al.*, 2017). Desse modo, medicamentos que atuam suprimindo o SRAA têm sido utilizados para o controle da hipertensão, nos quais incluem diferentes classes como: bloqueadores dos receptores

da angiotensina II, inibidores da renina e da ECA (MCMANUS; CAULFIELD; WILLIAMS, 2012)

Os inibidores da ECA são os mais frequentemente utilizados para o controle da hipertensão, pois reduzem os níveis de angiotensina II circulante, reduzindo a pressão arterial e os risco de desenvolvimento de outras doenças (GUANG *et al.*, 2012; KIM; IWAO, 2000). Entre os medicamentos, atualmente, utilizados com esse mecanismo de ação, estão o enalapril, captopril e lisinapril (KOSTIS *et al.*, 2018). Contudo, diferentes autores têm relatado os diversos efeitos colaterais promovidos por esse medicamento sintético, como angioedema, erupções cutâneas, mal formação congênita, reações alérgicas e distúrbios no paladar (BALTI *et al.*, 2015; COOPER *et al.*, 2006; KOSTIS *et al.*, 2018).

Frente a isso, alternativas têm sido estudadas para promover uma melhor abordagem terapêutica para os pacientes hipertensos (DENG *et al.*, 2018; LIU *et al.*, 2018), como o uso de peptídeos bioativos, pois eles já demonstraram diversas atividades biológicas, tais como anti-hipertensiva, antimicrobianas, anticâncer e antioxidante (DALIRI; OH; LEE, 2017a; GIORDANO *et al.*, 2018; SEGURA-CAMPOS *et al.*, 2011) e têm sido explorados a partir de mais variadas fontes proteicas (ALCÁZAR-VALLE *et al.*, 2020; AMORIM *et al.*, 2022; GÖRGÜÇ; GENÇDAĞ; YILMAZ, 2020).

2.3 Peptídeos bioativos e suas propriedades anti-hipertensivas

Peptídeos bioativos são fragmentos de proteínas, nos quais desempenham benefícios à saúde humana (RIZZELLO *et al.*, 2017), eles podem ser obtidos por meio de diferentes fontes, tais como animais, vegetais e microbiológicas (EJKE *et al.*, 2017; GADIOLI *et al.*, 2018; NONGONIERMA; FITZGERALD, 2018; OCHOA-MÉNDEZ *et al.*, 2016). Entre essas fontes, o leite tem sido um dos mais explorados, devido à sua constituição rica em proteínas (CHAKRABARTI; GUHA; MAJUMDER, 2018). Entretanto, ressalta-se que nos últimos anos, há uma crescente exploração de peptídeos derivados de micro-organismos marinhos, por exemplo, o uso das microalgas (AMORIM *et al.*, 2022; PUJASTUTI *et al.*, 2019).

Esses peptídeos podem ser liberados por fermentação, hidrólise química ou enzimática, de modo individual ou combinados (MANZANARES *et al.*, 2015; NONGONIERMA; FITZGERALD, 2018). Dentre esses métodos, a hidrólise enzimática

é a mais comumente utilizada e apresenta vantagens do que quando comparada com a fermentação, pois pode ter um controle e tempo de reação menor (DALIRI; OH; LEE, 2017b).

A utilização desses métodos já resultou em diferentes peptídeos bioativos para aplicação na saúde com atividades antioxidante (SUH *et al.*, 2018), antimicrobiana (TANIGUCHI *et al.*, 2020), anticoagulante, anticâncer e anti-hipertensiva (BEZERRA *et al.*, 2019). Além disso, sabe-se que quando comparados com os medicamentos sintéticos, os peptídeos bioativos não se acumulam em órgãos específicos, podendo assim reduzir os efeitos colaterais dos fármacos sintéticos (LORDAN; ROSS; STANTON, 2011).

Nesse contexto, a busca por peptídeos anti-hipertensivos tem sido bastante promissor, em especial aqueles que apresentam como mecanismo a inibição ECA. No geral, os peptídeos iECA apresentam sequência entre 2 a 12 aminoácidos (DASKAYA-DIKMEN *et al.*, 2017) e isso pode ser relacionado com o sítio ativo da ECA, haja vista que estudos de cristalografia mostram que grandes peptídeos não podem se ligar aos sítios ativos da ECA (KAUR *et al.*, 2021). Outra característica bastante associada a esses peptídeos é presença de aminoácidos hidrofóbicos e com cadeias aromáticas na posição C – terminal (DASKAYA-DIKMEN, *et al.* 2017)

Além de serem isolado de fontes naturais, é observado, também, que eles têm exibido efeitos promissores, pois, por exemplo, peptídeos obtidos da microalga *Chlorella vulgaris* demonstram um IC₅₀ (concentração necessária para inibir 50% da ECA) de 0.61 µM, bem como foram capazes de reduzir a pressão sistólica em 35 mmHg após duas horas (XIE *et al.*, 2018). Assim, é visto que a produção dos peptídeos iECA de origem natural têm se destacado cada vez mais e apresentem atividades promissoras (AMORIM *et al.*, 2022).

No entanto, apesar desses efeitos, os peptídeos são susceptíveis a degradação por várias enzimas presente no trato gastrointestinal e, assim, reduzindo sua biodisponibilidade. Nesse sentido, alternativas, como encapsulamento, tem surgido para atenuar esses efeitos. Contudo, existem diferentes métodos e materiais utilizados nessa técnica, sendo necessário avaliar as mais adequadas (MCCLEMENTS *et al.*, 2015; PERRY; MCCLEMENTS, 2020) .

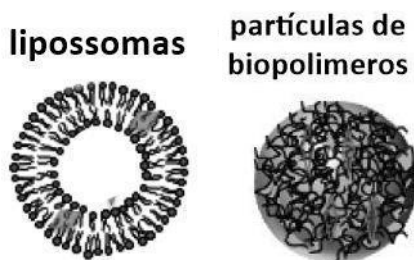
2.4 Encapsulamento

O encapsulamento de substâncias bioativas tem sido uma das alternativas empregadas para manter a estabilidade dessas substâncias, tais como peptídeos (GARAVAND *et al.*, 2021; PERRY; MCCLEMENTS, 2020). Isso é devido ao fato de que quando empregadas em sistemas *in vivo*, podem ocorrer modificações estruturais e como consequência afetar sua atividade biológicas. Muito são os fatores que contribuem para essas alterações, a exemplos pode-se citar mudanças de pH, temperatura, luz, oxigênio, teor de umidade e enzimas gastrointestinal (SHISHIR *et al.*, 2018).

Frente a isso, diferentes sistemas e técnicas de encapsulamento podem ser utilizadas para contornar esses fatores (LOQUERCIO *et al.*, 2015). O encapsulamento pode ser definido como uma tecnologia que envolve o composto bioativo em um material de parede, produzindo partículas em diferentes tamanhos, pode variar entre escalas nanométrica (nanoencapsulação), micrométrica (microencapsulação) ou escala milimétrica (BODADE; BODADE, 2020; SAMAKRADHAMRONGTHAI *et al.*, 2019; TANG, CHUAN-HE, 2021). A substância que será encapsulada pode ser designada como núcleo, preenchimento, fase ativa, interna ou fase de carga útil. Enquanto, substância usada para encapsula-los pode ser chamada de revestimento ou material de parede (DEVI *et al.*, 2017).

A realização do encapsulamento pode ser feita através de diferentes sistemas e métodos. Diante disso, os sistemas podem ser divididos, de maneira geral, de acordo com a natureza de seu material carreador, sendo eles de natureza lipídica, os quais incluem as lipossomas, ou constituídos por polissacarídeos, que refere-se às partículas de géis (biopolímeros) (STEINER; MCCLEMENTS; DAVIDOV-PARDO, 2018). Na Figura 2, há uma representação desses dois tipos de sistemas.

Figura 2. Tipos de sistemas de encapsulamento.



Fonte: adaptado de Steiner *et al.* (2018)

Após a escolha do sistema de encapsulamento, existem diferentes métodos que podem ser utilizados para produzi-lo. A escolha desses métodos dependerá do tipo de material que pretende ser encapsulado, visto que é importante considerar diferentes parâmetros, incluindo solubilidade, tamanho e espessura final das partículas, permeabilidade do material e propriedades físico-químicas dos materiais do núcleo e da parede, além das questões econômicas para execução do processo (DIAS *et al.*, 2017; PERRY; MCCLEMENTS, 2020)

2.5 Lipossomas

Com relação ao sistema de natureza lipídica, as lipossomas são as mais comumente utilizadas e foram descritas em 1965 (BANGHAM; STANDISH; WEISSMANN, 1965). Esse sistema é compreendido como uma vesícula lipídica na qual apresenta uma bicamada com propriedades hidrofóbicas e hidrofílicas. Além disso, elas podem variar de tamanho em escala nano e micrométrica (LARGE *et al.*, 2021).

Nesse sistema de encapsulamento, os fosfolipídios são as principais biomoléculas para a formação dele, sendo os derivados lecitina de soja, lecitina de ovo são os mais relatados na literatura (AKBARZADEH *et al.*, 2013). Ainda, os lipossomas podem possuir uma ou múltiplas membranas de bicamada, e, assim, podem ser classificadas de acordo com sua formação (SHAH *et al.*, 2020). Na Tabela 1, é possível observar essas classificações.

Tabela 1. Classificação de diferentes formações de lipossomas.

Tipos de lipossomas	Tamanho da partícula	Número de bicamadas (lamelas)
Pequenas vesículas unilamelares	20-100 nm	1
Grandes vesículas unilamelares	>100 nm	1
Vesículas unilamelares gigantes	>1000 nm	1
multilamelares	>500 nm	>5

oligolamelares	100-1000 nm	2-5
Multivesicular	>1000 nm	1 (Vesícula dentro de uma vesícula)

Fonte: adaptado de Shar *et al.* (2020)

Na literatura, já existem inúmeros estudos relatando a utilização de lipossomas carregando as mais variadas substâncias ativas, seja vacinas (RAO; PEACHMAN; ALVING, 2021), óleos (SARKAR *et al.*, 2019), e peptídeos (REZAEI *et al.*, 2020). De modo geral, os lipossomas já tem sido um meio para manter e entregar de peptídeos bioativos diversos. Rezaei *et al.* (2019), por exemplo, relataram o encapsulamento de peptídeo antiangiogênico por meio de lipossomas, os quais apresentaram estabilidade citotóxica e, assim, viabilidade celular.

As principais vantagens desse sistema baseado em lipídeos é por serem biodegradáveis e biocompatíveis (BULBAKE *et al.*, 2017). Em contrapartida, os métodos empregados para a produção desse sistema envolvem o uso de solventes orgânicos, como é o caso do método mais relatado para a produção de lipossomas, a hidratação por filme. Assim, há possibilidade da formação de eventuais lipossomas tóxicas. Outros métodos tem surgido como alternativa e eles podem variar das mais diversas formas, podendo ser agrupado em: processos mecânicos, químico e físico-químicos (CAI *et al.*, 2019; MARISA RIBEIRO; ESTEVINHO; ROCHA, 2020).

2.6 Partículas de géis ou biopolímeros

O uso de partículas de microgéis, também, tem sido um meio para manter a estabilidade de bioativos, incluindo os peptídeos. Esse sistema é formado por partículas coloidais, normalmente, o material carreador utilizado é polissacáridos, embora, exista a possibilidade de combinação de mais de uma biomolécula (PERRY; MCCLEMENTS, 2020; ZHANG *et al.*, 2016).

Para formação desse sistema, há primeiramente a mistura da substância ativa e o material de parede, na qual posteriormente será gotejada em uma solução polimérica, sofrendo assim um processo de extrusão ou gelificação inotrópica, em que se formaram partículas sólidas (BAMIDELE; EMMAMBUX, 2021; PEDROSO-SANTANA; FLEITAS-SALAZAR, 2020).

Um dos materiais promissores e o mais comumente utilizado para formar esse tipo de sistema é o alginato, seja de sódio ou cálcio. Isso porque, esses polissacarídeos apresentam características importantes como alto grau de solubilidade, bem como apresenta diferentes possibilidades de modificações em sua estrutura através da interação com outros polímeros ou compostos químicos (AMIGO; HERNÁNDEZ-LEDESMA, 2020; FATHI; MARTÍN; MCCLEMENTS, 2014). Em relação a solução polimérica, o cloreto de cálcio (CaCl₂) tem sido amplamente utilizado e o tempo de formação das partículas tem sido em média 20 minutos. Contudo, diferentes estudos reforçam a necessidade de avaliar variados tempos para encontrar o ideal para a substância escolhida (SANDOVAI-PERAZA *et al.*, 2014; SULTANA *et al.*, 2022).

Esse sistema tem apresentado maior potencial para atingir maiores valores de eficiência para o transporte e proteção da substância ativa quando comparado com outros sistemas (PERRY; MCCLEMENTS, 2020). Embora, sabe-se que há a chance das partículas de géis possam apresentar poros em sua formação e, conseqüentemente, possibilitar a saída de moléculas pequenas, como peptídeos (MCCLEMENTS, 2017).

2. OBJETIVOS

3.1 Geral:

Analisar sistematicamente os estudos sobre encapsulamento de peptídeos iECA, incluindo suas técnicas, carreadores e eficiência de encapsulamento (EE).

3.2 Específicos:

- Identificar as fontes proteicas dos peptídeos iECA encapsulados;
- Avaliar os principais sistemas de encapsulamentos empregadas;
- Identificar o método de encapsulamento com melhor EE;
- Apresentar o carreador com melhor potencial de EE.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Banco de dados e estratégia de busca

As bases de dados Pubmed, Web of Science e Scopus foram utilizadas para pesquisar os estudos publicados de 2011 a janeiro de 2022 usando as palavras-

chave: “encapsulation” e “angiotensin converting enzyme”. Além disso, foi realizada uma busca manual nas listas de referência de todos os artigos elegíveis para identificar possíveis artigos relevantes perdidos na busca eletrônica.

4.2 Critérios de elegibilidade

Os estudos foram considerados elegíveis se: (i) redigidos em inglês; (ii) encapsulou peptídeos iECA; (iii) avaliou a EE; e (iv) apresentou os seguintes parâmetros especificado: sistema de encapsulamento; técnicas de encapsulamento e materiais de encapsulamento. Excluíram-se: (i) cartas; (ii) editoriais; (iii) resumos de congressos; (iv) patentes; (v) artigos de revisão, (vi) comunicação curta; e (vii) artigos que sintetizaram peptídeos derivados de fontes naturais.

4.3 Seleção dos estudos e extração dos dados

Os artigos foram importados no software de revisão sistemática baseado na web Rayyan (OUZZANI *et al.*, 2016). Após a remoção das duplicatas, os artigos foram selecionados para triagem do título e resumo. Os artigos potencialmente relevantes foram selecionados para avaliação de texto completo e avaliados quanto aos critérios de elegibilidade (seção 4.2). Os dados relevantes foram adicionados em uma planilha elaborada na plataforma Microsoft Excel com base em: nome dos autores, ano de publicação, fonte dos peptídeos iECA, materiais de encapsulamento, sistema e métodos e EE.

4.4 Avaliação do risco de viés

A qualidade dos estudos foi avaliada usando uma versão modificada do *MetaAnalysis of Statistics Assessment and Review Instrument* (MASTARI) (GADIOLI *et al.*, 2018; THE JOANNA BRIGGS INSTITUTE REVIEWERS' MANUAL 2014, 2014). Seis critérios de qualidade foram avaliados com base nas seguintes questões: (i) “O objetivo do estudo foi claramente definido?”; (ii) “O artigo explica claramente o método de encapsulamento?”; (iii) “O artigo avaliou a EE?”; (iv) “O artigo identificou o tamanho das partículas?”; (v) “O artigo avalia mais de um tipo de fatores a serem utilizados na formulação do encapsulamento?”; e (vi) “O artigo relatou os resultados de forma clara para permitir uma avaliação completa dos dados?”.

As respostas para cada item podiam ser: "sim", "não" ou "não-claro". Com base na porcentagem de respostas "sim" para cada questão. O risco estimado de viés foi interpretado da seguinte forma: 0 a 49% (alto risco de viés), 50 a 70% (risco médio

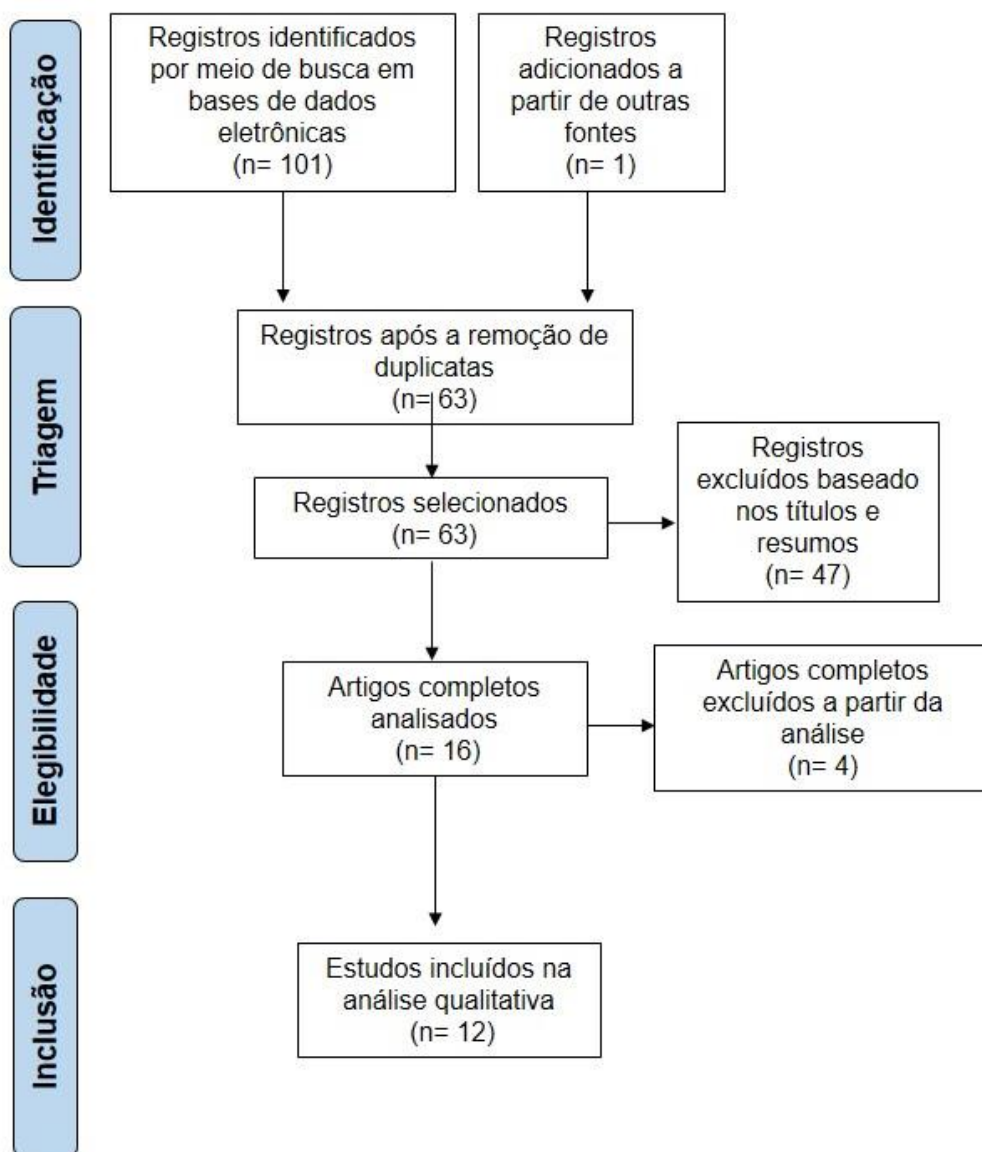
de viés), 71 a 100% (risco baixo de viés). A qualidade de cada critério foi verificada com base na frequência de "sim" e classificada como boa (> 70%), moderada (entre 70 e 50%) e baixa (<50%) (PEINADO *et al.*, 2020).

5 RESULTADOS

5.1 Extração de dados

Um total de 102 estudos foram identificados na busca eletrônica e outras fontes (Figura 2), dos quais 41 foram identificados no Pubmed, 41 na Scopus, 29 na Web of Science e dois artigos foram identificados na busca manual. Após a remoção das duplicatas, um total de 63 artigos foram selecionados para triagem do título e resumo. Desses, 16 foram selecionados para avaliação do texto completo e um total de 12 artigos atenderam aos critérios de elegibilidade e foram finalmente incluídos neste estudo.

Figura 2 – Diagrama PRISMA descrevendo o fluxo de informações através de várias etapas da revisão **sistemática**.



Fonte: autoria própria

5.2 Avaliação do risco de viés

Todos os artigos incluídos foram submetidos a uma avaliação do risco de viés no protocolo MASTARI (GADIOLI *et al.*, 2018; THE JOANNA BRIGGS INSTITUTE REVIEWERS' MANUAL 2014, 2014) com algumas modificações. O risco de viés foi considerado “baixo” para oito estudos devido à frequência de “sim” ser superior a 70%, e quatro estudos foram considerados “moderados”, pois responderam uma frequência de sim entre 70 e 50% (Tabela 2) . Todos os critérios de qualidade classificados como de baixo risco estiveram presentes em mais de 70% dos estudos, sendo classificados

como “bom”, exceto o critério 2 foi classificado como qualidade “moderada” por 50% atendidos (Figura 3). Embora a maior parte do risco de viés tenha sido classificado como “baixo” e “moderado”, os estudos apresentaram diferenças nas condições de processamento do encapsulamento, como tipo de agentes carreadores, tipos de solventes, temperatura e umidade. Devido a esses fatores, esta revisão sistemática focou em uma conclusão geral sobre os materiais, métodos e sistemas de encapsulamento dos peptídeos iECA. Isso, porque a escolha do método de encapsulamento e o tipo de material do núcleo têm uma influência importante no valor de EE (DIAS *et al.*, 2017)

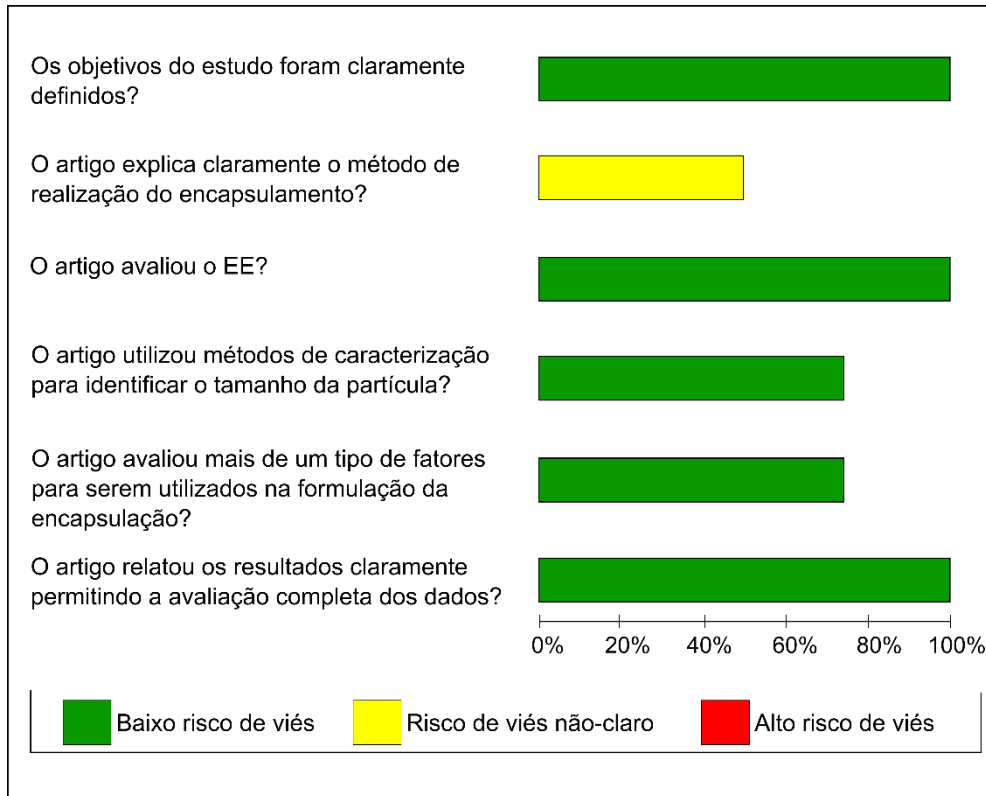
Tabela 2 Avaliação do risco de viés dos estudos selecionados para a revisão sistemática sobre encapsulamento de peptídeos iECA.

Autor	O objetivo do estudo foi claramente definido	O artigo explica claramente o método de encapsulamento?	O artigo avalia a EE?	O artigo identificou o tamanho das partículas?	O artigo avalia mais de um tipo de fatores a serem utilizados na formulação do encapsulamento?	O artigo relatou os resultados de forma clara para permitir uma avaliação completa dos dados?	Risco de viés	“+” =
Ruiz <i>et al.</i> (2013)	+	?	+	-	+	+	Médio	
Sandovai-peraza <i>et al.</i> (2014)	+	-	+	+	+	+	Baixo	
Mosquera <i>et al.</i> (2014)	+	+	+	+	+	+	Baixo	
Chay <i>et al.</i> (2015)	+	?	+	+	-	+	Médio	
Mosquera <i>et al.</i> (2016)	+	+	+	+	+	+	Baixo	
Luo e He (2018)	+	+	+	-	+	+	Baixo	
Auwal <i>et al.</i> (2018)	+	+	+	+	+	+	Baixo	

sim; “-“ = Não; “?” = Não-claro

Marín-Peñalver <i>et al.</i> (2019)	+	?	+	+	+	+	Baixo
Montero <i>et al.</i> (2019)	+	?	+	+	-	+	Médio
CORRÊA <i>et al.</i> , 2019)	+	?	+	+	-	+	Médio
LI <i>et al.</i> , (2019)	+	+	+	+	+	+	Baixo
ALVARADO <i>et al.</i> (2019)	+	+	+	?	+	+	Baixo

Figura 3 Resumo gráfico da porcentagem de respostas positivas (sim) para cada critério de qualidade.



Fonte: autoria própria

5.3 Fonte de peptídeos iECA

Os peptídeos iECA encapsulados foram divididos em três grupos de acordo com sua fonte de origem: marinha (n= 5; 41,6%), vegetal (n = 5; 41,6%) e animal (n = 2; 16,6%). O EE variou amplamente entre os encapsuladotes dessas fontes, sendo entre 27 - 95% (Tabela 3). Nas fontes marinhas, o maior EE foi observado nos encapsulado contendo peptídeos do cefalopode *Dosidicus gigas* (80 - 82%), enquanto que nas fontes vegetais e animais foram girassol (36 - 91%) e soro de leite (80 - 95%), respectivamente com maiores valores de EE.

Tabela 3 Visão geral da encapsulação de peptídeos iECA.

Origem	Fonte	Sistema	Método	Material	EE (%)	Referência
Marinha	Peixe	Nanolipossoma	Hidratação do filme	FC	74.6	Mosquera <i>et al.</i> (2014)
	<i>Cefalópode Dosidicus gigas</i>	Lipossoma	Hidratação do filme	FC	53.0	Mosquera <i>et al.</i> (2016)
	<i>Cefalópode Dosidicus gigas</i>	Nanolipossoma	Liofilização	FC	80.0	Marín-Peñalver <i>et al.</i> (2019)
				FC + G	82.0	
	Camarão	Nanolipossoma	Sonicação	FC	52.4	Montero <i>et al.</i> (2019)
Stone fish	Nanopartículas de gel	Gelificação inotrópica	Q	75.3	Auwal <i>et al.</i> , (2018)	
Animal	Soro do leite	Micropartículas de gel	Extrusão/gelificação	AS	70.0	Alvarado <i>et al.</i> (2019)
				AS + CO	90.0	
		AS + GA	95.0			
		AS + GE	80.0			
	Soro do leite de ovelha	Nanolipossoma	Hidratação por filme	FC	48.0	Corrêa <i>et al.</i> (2019)
Vegetal	<i>Phaseolus lunatus</i> (Semente de feijão)	Micropartículas de gel	Gelificação inotrópica	CM/AS (50:50)	78.4	Ruiz <i>et al.</i> (2013)
	<i>Phaseolus lunatus</i> (Semente de feijão)	Micropartículas de gel	Gelificação inotrópica	CM/AS (30:70)	36.2	Sandovai-Peraza <i>et al.</i> , (2014)

Semente de feijão	Nanolipossoma	Aquecimento sem solventes	FC	27.6	Chay <i>et al.</i> (2015)
Girassol	Lipossoma	Hidratação do filme	FS	91.2	Luo e He, (2018)
			DPFC	81.2	
			EM	50.0	
			MPFC	77.3	
Amendoim	Lipossoma	Emulsificação	LC, CO, T and Lys	82.0	(LI <i>et al.</i> , (2019))
			PC	45.0	

FC= fosfatidilcolina; Q, quitosana; G, glicerol; CM= carboximetilado; GA= goma arabica; CO=colageno; GE= gelatina; FS= fosfolipídios de soja; LC= lectina; CO= colesterol; T= Trioleína; Lys, lysine; AS= alginato de sódio; DPFC= L- α -dipalmitoil fosfatidilcolina; EM= Esfingomielina, MPFC= -miristoil-2-palmitoil-sn-glicero-3-fosfatidilcolina;

5.4 Tipos de sistemas utilizados

Os peptídeos iECA foram encapsulados em dois sistemas carreadores: nano/lipossomas e partículas de nano/microgéis (Tabela 3). A maioria dos estudos investigou o uso do nanolipossoma (n= 5, 41,6%), seguido de lipossomas (n= 3, 25%) e, por fim, de partículas de microgel (n= 3; 25%) e partículas de nanogéis (n= 1; 8,3).

Peptídeos de origem marinha tiveram os maiores valores de EE usando sistema de nanolipossomas, enquanto peptídeos de origem vegetal e animal obtiveram maior valor de EE por meio do sistema de lipossomas e de partículas de microgéis, respectivamente.

5.5 Métodos utilizados

Vários métodos podem ser usados para encapsulamento de peptídeos iECA (Tabela 3). Os métodos utilizados para produção do nano/lipossomo foram hidratação do filme (n= 4; 33,3%), emulsificação (n= 1; 8,3%), liofilização (n= 1; 8,3%), sonicação (n= 1; 8,3%) e aquecimento sem solvente (n= 1; 8,3%), enquanto o método de gelificação/extrusão ionotrópica (n= 4; 33,3%) foi utilizado para produção de partículas de nano/microgéis.

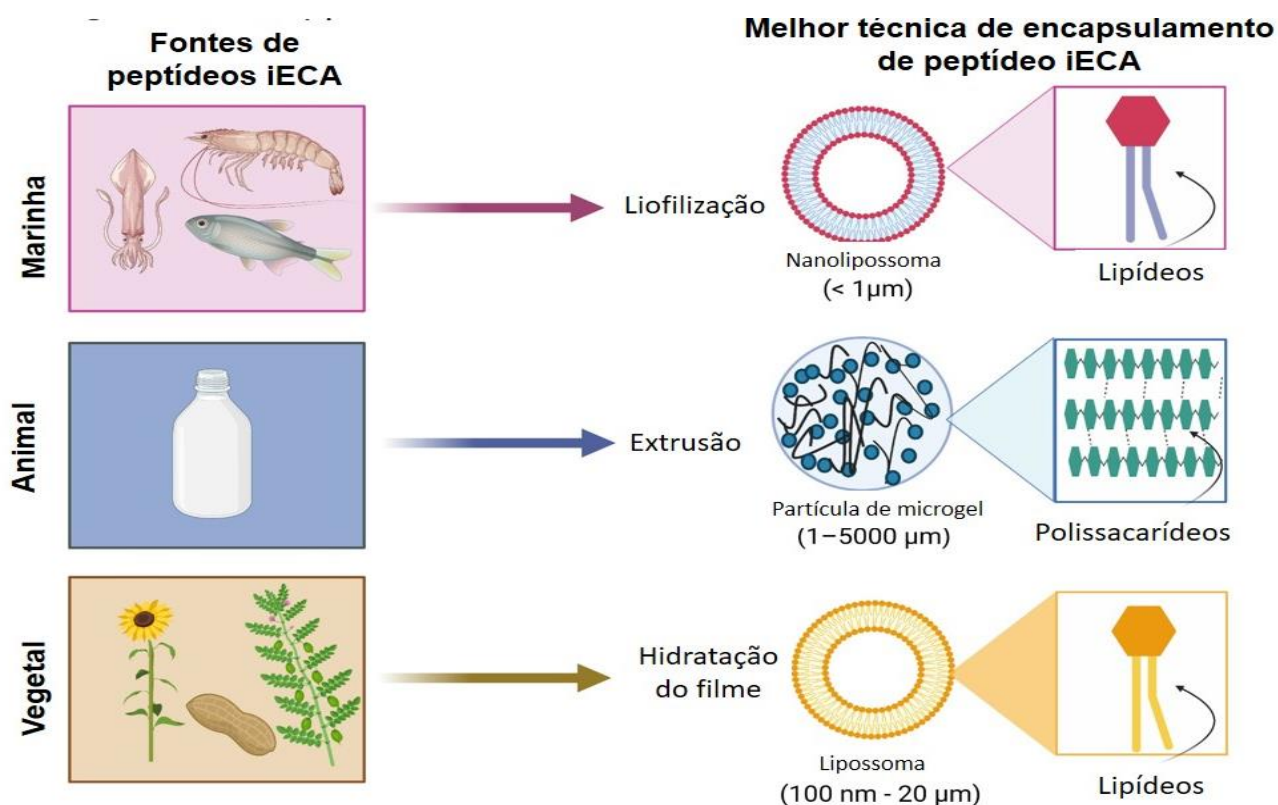
Entre os métodos utilizados para encapsular peptídeos derivados de vegetais, a hidratação do filme teve o melhor desempenho de EE, enquanto que para peptídeos de origem marinha foi o método de liofilização. Por fim, em relação aos peptídeos de origem animal, esses obtiveram o maior valor de EE usando o método de gelificação ionotrópica.

5.6 Tipos de material de parede

O material carreador foi classificado em dois grupos: a base de polissacarídeos (n= 4; 41,6%) e a base de lipídios (n= 7; 58,3%). O material carreador à base de lipídios apresentou o melhor desempenho para a encapsulação de peptídeos iECA derivados de fontes marinhas e vegetais, enquanto o carreador a base de polissacarídeos foi melhor para peptídeos de origem animal (Tabela 3).

Na Figura 4, há um resumo gráfico dos melhores métodos e sistema de encapsulamento para os três respectivos grupos de fonte de peptídeos iECA.

Figura 4. Resumo gráfico dos melhores métodos e sistema de encapsulamento.



Fonte: autoria própria

6 DISCUSSÃO

Os peptídeos iECA são conhecidos como uma importante alternativa para o controle da hipertensão (DASKAYA-DIKMEN *et al.*, 2017), e, para isso, a busca de novos peptídeos iECA de diferentes fontes proteicas está aumentando (JAYAPRAKASH; PERERA, 2020; LEE; HUR, 2017). No entanto, as aplicações dos peptídeos iECA ainda são limitadas e a estabilidade dos peptídeos pode ser alterada durante a digestão, absorção e circulação gastrointestinal até chegar ao alvo tecidual, assim, diminuindo a atividade inibitória da ECA (DASKAYA-DIKMEN *et al.*, 2017). Nesse contexto, a encapsulação de peptídeos torna-se uma alternativa para aumentar a estabilidade, liberação e biodisponibilidade do peptídeo bioativos (BAMIDELE; EMMAMBUX, 2021; DEVI *et al.*, 2017). Essa tecnologia envolve diferentes sistemas de entrega, métodos, materiais de encapsulamento (polímeros), em que cada escolha afeta a liberação de bioativos (CASTRO COELHO; NOGUEIRO ESTEVINHO; ROCHA, 2021; PERRY; MCCLEMENTS, 2020; SHARIF; KHOSHNOUDI-NIA; JAFARI, 2020). No geral, peptídeos iECA de diferentes fontes foram encapsulados

em diferentes sistemas de transporte, métodos e encapsulamento de material (Tabela 3).

Os peptídeos iECA derivados de organismos marinhos e de fontes vegetais têm sido os mais estudados para serem encapsulados (Tabela 3). Em particular, a exploração de peptídeos iECA derivados de fontes marinhas pode ser atribuída ao fato de que esses organismos ganharam maior atenção para a produção de peptídeos bioativos nos últimos anos (PUJIASTUTI *et al.*, 2019), devido às suas diferentes estruturas peptídicas quando comparados com peptídeos de fontes terrestres (LARSEN; EILERTSEN; ELVEVOLL, 2011; PAVLICEVIC; MAESTRI; MARMIROLI, 2020). Entre as diferentes fontes marinhas, a encapsulação de peptídeos derivados de *D. gigas* apresentou maior EE. O cefalópode *D. gigas* representa, entre as espécies de lula, o mais importante, isso porque vários estudos mostram seu potencial de produção de diversos compostos bioativos que podem ser utilizados em diferentes tipos de indústrias, como alimentícia e farmacêutica, mostrando um crescente interesse econômico em muitos países (CARRERA; EZQUERRA-BRAUER; AUBOURG, 2019; COPPOLA *et al.*, 2021; EZQUERRA-BRAUER; AUBOURG, 2019). Assim, *D. gigas* é uma alternativa atraente e potencial fonte marinha para a produção de peptídeos iECA.

Quanto aos peptídeos iECA derivados de proteínas vegetais, o interesse em explorar e encapsular se deve à grande diversidade de espécies, bem como ao seu potencial benefício farmacêutico e/ou nutracêutico à saúde humana, como antioxidante, antimicrobiano, anticarcinogênico, hipocolesterolêmico, anti-hipertensivo e imunomodulador (GÖRGÜÇ; GENÇDAĞ; YILMAZ, 2020; MOUKETTE *et al.*, 2015). Dentre as fontes vegetais presentes nesta revisão, o uso de sementes de feijão tem sido amplamente explorado, principalmente derivados da espécie *Phaseolus lunatus*. Essa espécie tem fácil adaptação em terra firme, além de possuir proteínas que possuem teor de aminoácidos hidrofóbicos entre 8,68 - 19,09 % (ALCÁZAR-VALLE *et al.*, 2020), sendo um fator importante para a eficácia da inibição da ECA (AMORIM *et al.*, 2022). Assim, esses fatores contribuem para o interesse em explorar os peptídeos dessa fonte e encapsulá-los para uma possível implementação na indústria farmacêutica.

Embora o encapsulamento de peptídeos iECA seja maior explorado em peptídeos derivados de sementes de feijão, os encapsulados carregados com

peptídeos derivados de girassol exibiram o maior valor de EE (Tabela 3). Um fator importante que contribui para a diferença de EE entre estudos com peptídeos derivados de sementes de feijão e girassol é o método utilizado para encapsulamento, bem como suas variáveis dentro do mesmo método. Por exemplo, Ruiz *et al.* (2013) e Sandoval-Peraza *et al.* (2014) utilizaram a mesma técnica e material para encapsulamento de peptídeos de *P. lunatus*, mas utilizaram um desenho fatorial com diferentes variáveis, o que permitiu alcançar resultados diferentes conforme apresentado na Tabela 3.

No entanto, no geral, os encapsulados carregados com peptídeos derivados do soro do leite apresentaram o melhor desempenho de EE entre todos os peptídeos (Tabela 2). Sabe-se que o soro de leite tem sido uma excelente fonte para a produção de peptídeos iECA, pois é um alimento rico em proteínas e possui diversos efeitos benéficos à saúde humana, como antimicrobiano, anti-inflamatório e antioxidante (PIRES *et al.*, 2021; SALEH; ZHANG; SHEN, 2016; WELDERUFAEL *et al.*, 2012). Além disso, estudos *in vitro* mostraram que os peptídeos extraídos dessa fonte apresentam alta atividade inibitória sobre a ECA. Assim, a escolha da fonte peptídica é importante, embora Dias *et al.* (2017) afirma que o sucesso do encapsulamento depende também do sistema de entrega ideal, método e material de encapsulamento para alcançar um alto valor de EE.

Em relação aos sistemas de encapsulamento, a nano/lipossoma é o mais utilizado no processo de encapsulamento de peptídeos iECA, além disso, este sistema tem mostrado bons resultados no transporte de peptídeos de origem marinha e vegetal (Tabela 3). As lipossomas são vesículas lipídicas como dimensões nano ou micro e tipicamente esféricas, com uma estrutura formada por uma ou mais bicamadas fosfolipídicas. A ampla utilização desse sistema pode ser explicada pelas vantagens de encapsular compostos biológicos, como cinética de liberação controlável, baixa toxicidade, biodegradabilidade, biocompatível e entrega direcionada (AHMED *et al.*, 2019; AKBARZADEH *et al.*, 2013). Além disso, esses sistemas permitem o encapsulamento de compostos lipofílicos e hidrofílicos devido à sua estrutura anfipática (ABU LILA; ISHIDA, 2017), o que pode ser uma vantagem para o encapsulamento de peptídeos iECA, uma vez que diferentes estudos relatam uma grande quantidade de resíduos de aminoácidos hidrofóbicos em peptídeos iECA (AMORIM *et al.*, 2022; DASKAYA-DIKMEN *et al.*, 2017; MOSQUERA *et al.*, 2016).

Peptídeos encapsulados em nano/lipossomas são mais estudados quando comparados aos nano/micro géis. Contudo, os nano/micro géis tem mostrado potencial para atingir maiores valores de EE, mais especificamente para o transporte de peptídeos iECA de origem animal (Tabela 3). De fato, nano/micro géis têm sido considerados um sistema adequado para o transporte de moléculas sensíveis e rapidamente metabolizadas, como peptídeos, por exemplo. Provavelmente pelo fato deste sistema de entrega reagir de maneira esperada a variações de pH, força iônica e temperatura (BYSELL *et al.*, 2011; LIMA *et al.*, 2020; PERRY; MCCLEMENTS, 2020). Dessa forma, micro e nano géis parecem ser um sistema de entrega promissor para o encapsulamento de peptídeos iECA.

Atualmente, uma variedade de métodos é usado para a produção dos dois tipos de sistemas de encapsulamento mencionados acima. Dentre os métodos de produção de nano/lipossomas, a hidratação de filme é um dos mais utilizados (Tabela 3). Esse método tradicional consiste em dissolver fosfolipídios em uma fase orgânica para formar um filme lipídico fino (THABET; ELSABAHY; EISSA, 2021). Na Tabela 3, pode-se observar que o método de hidratação em filme foi eficiente para o encapsulamento de peptídeos derivados de plantas, embora, em geral, quando esse método foi utilizado, os valores de EE foram variáveis. Em trabalhos anteriores, a aplicação desse método em hidrolisados de proteínas alimentares também resultou em EE variável (MOHAN *et al.*, 2015). A principal desvantagem dos métodos tradicionais de produção de lipossomas é o uso de solventes orgânicos, como clorofórmio e metanol, para dissolver os lipídios (ZHANG, 2017). O uso de solventes orgânicos pode promover um custo para sua remoção, levar à formação de lipossomas tóxicas, bem como afetar a substância ativa (AMIGO; HERNÁNDEZ-LEDESMA, 2020; KARN; CHO; HWANG, 2013; MOZAFARI, M REZA, 2005). Morzafari *et al.* (2007), por exemplo, observaram que nanolipossomas com solventes orgânicos eram tóxicos para as linhagens de células epiteliais brônquicas humanas (16HBE14o).

Nesse contexto, Chay *et al.* (2015) relataram a produção de nanolipossomas contendo peptídeos iECA derivados de sementes de feijão pelo método de aquecimento. Os resultados mostraram estabilidade dos nanolipossomas por oito semanas, mas com baixo valor de EE ($27,6 \pm 1,17\%$) em comparação com outras nanolipossomas da Tabela 3. Este método é simples, não utiliza solventes, tem baixo custo nos procedimentos de preparo e carece de altas tensões mecânicas

(MOZAFARI, 2005; REZA MOZAFARI *et al.*, 2008). No entanto, poucos estudos utilizaram esse método, limitando-o a tirar conclusões e, portanto, exigindo mais exploração. A liofilização é outro método alternativo para produção de nanolipossomas, além de ser o método mais eficiente para a entrega de peptídeos iECA de origem marinha. A eficiência desse método pode ser devido à baixa temperatura utilizada no processamento, mantendo assim a estabilidade de moléculas como proteínas e peptídeos (IZUTSU, 2018). No entanto, embora esse método possa ser adequado para a produção de lipossomas contendo peptídeos iECA (Tabela 3), é importante ressaltar que esse método tem um alto custo de produção, devido à alta energia e ao longo tempo de processo necessário (REZVANKHAH; EMAM-DJOMEH; ASKARI, 2020; SCHUCK *et al.*, 2016).

Por outro lado, o método de gelificação/extrusão ionotrópica tem sido o mais eficaz para a preservação de peptídeos iECA em uma visão geral quando comparado a outros métodos. Esse método é formulado através da complexação de dois biopolímeros com diferentes cargas superficiais ou soluções (PEDROSO-SANTANA; FLEITAS-SALAZAR, 2020). Diferentemente dos métodos citados anteriormente, a gelificação ionotrópica é um procedimento fácil e de baixo custo, pois não requer equipamentos especializados, nem uso de altas temperaturas e nem solventes orgânicos (ASADI *et al.*, 2017; KOUKARAS *et al.*, 2012). Assim, devido a essas características, a utilização da gelificação ionotrópica é vantajosa para encapsular peptídeos iECA.

A escolha do material da parede também é um fator importante para o valor de EE. Os carreadores a base de lipídios têm sido os mais investigados para o encapsulamento de peptídeos iECA. Isso estar associado ao fato do sistema nano/lipossoma ser o mais explorado entre os sistemas (Tabela 3). Um dos agentes carreadores mais comuns para a produção de lipossomas e nanolipossomas é a fosfatidilcolina (FC), além disso, esse lipídio ofereceu o melhor desempenho de EE para peptídeos derivados do mar (Tabela 3). É um lipídio natural que pode ser extraído de diversas plantas e animais, como gema de ovo ou soja (SHARIF; KHOSHNOUDI-NIA; JAFARI, 2020), sendo mais barato que os lipídios sintéticos (LAYE; MCCLEMENTS; WEISS, 2008). Além disso, tem sido amplamente utilizado para encapsular diversos compostos naturais, como antocianinas e óleo de peixe

(KHOSHNOUDI-NIA; FORGHANI; JAFARI, 2020; SHARIF; KHOSHNOUDI-NIA; JAFARI, 2020)

Devido à influência do material da parede no EE, Luo et al. (2018) comparou o uso de diferentes lipídios para produzir lipossomas carregados com peptídeos iECA derivados de girassol. Seus resultados revelaram que os lipossomas à base de fosfolipídios de soja (FS) apresentaram um melhor valor de EE (91,25%) quando comparados a outros lipídios (Tabela 3). Esses achados mostram que é importante avaliar a influência entre a interação peptídica e o tipo lipídico. Pois, de fato, a seleção adequada de lipídios torna-se uma etapa crucial na fabricação de lipossomas. Além disso, os maiores valores de EE dos lipossomas carregados com peptídeos iECA de origem vegetal também foram obtidos pela mistura de lipídios (Tabela 3). Por exemplo, Li et al. (LI, NING et al., 2019b) mostraram que lipossomas multivesiculares formados por lecitina, colesterol e trioleína apresentam alto valor de EE ($82,00 \pm 0,25\%$) e estabilidade digestiva. Outros estudos utilizaram as combinações de lipídios e também obtiveram resultados promissores (ZHONG et al., 2016). Assim, o uso de uma combinação de lipídios surgiu como uma alternativa. Adicionalmente, alguns autores demonstraram que a incorporação de filme de carboximetilcelulose ou caseinato de sódio pode promover maior estabilidade e valor de EE dos lipossomas (Tabela 3), uma vez que os filmes possuem propriedades mucoadesivas. Portanto, a modificação da superfície lipossomal também pode ser outra forma de atingir valores elevados de EE.

Ao contrário dos lipídios, os materiais utilizados para formular nano/microgéis, como quitosana, carboximetilado e alginato, têm apresentado maior valor de EE em geral, e, principalmente, para o transporte de peptídeo de origem animal (Tabela 3). Isso porque esses polissacarídeos possuem maior estabilidade estrutural (AMIGO; HERNÁNDEZ-LEDESMA, 2020). Além de serem amplamente encontrados na natureza, são biodegradáveis, não tóxicos e de baixo custo (FATHI; MARTÍN; MCCLEMENTS, 2014; RINAUDO, 2008). Assim, o uso de polissacarídeos pode ser considerado promissor para o encapsulamento de peptídeos iECA.

Alvarado et al. (2019) mostraram que partículas formadas por alginato de sódio (AS) apresentam maior valor de EE quando usadas em combinação com outras biomoléculas, principalmente quando combinadas com goma arábica (GA) (Tabela 3). Outros trabalhos também relataram que o uso da combinação AS-GA proporcionou maiores valores de EE (LI, MI et al., 2017; SANDOVAL-MOSQUEDA et al., 2019). De

acordo com Dror et al. (2006) e Atefi et al. (2017), um dos motivos desse sucesso pode ser porque o GA tem a capacidade de formar um filme, resultando em maior aprisionamento da substância ativa. Assim, a combinação de AS-GA pode ser recomendada para atingir altos valores de EE na encapsulação de peptídeos iECA.

7 CONCLUSÃO

A encapsulação de peptídeos iECA é uma alternativa para preservar sua atividade, mas para atingir um valor de EE promissor, é necessário selecionar o sistema de entrega, método de produção e material de carregamento ideais. Diante dos resultados, partículas de microgel são promissoras para a entrega de peptídeos, apesar dos nano/lipossomas serem o sistema de entrega mais explorado até o momento. No que diz respeito aos métodos de produção, a hidratação do filme tem sido o mais utilizado para a produção de lipossomas, mas desvantagens têm sido relatadas para este método, de modo que o uso de liofilização e aquecimento surgiu como uma alternativa favorável. No entanto, no geral, o uso de gelificação iônica tem se mostrado o mais promissor para encapsulamento de peptídeos iECA, devido ao seu baixo custo e altos resultados de EE. Além disso, esta revisão mostrou que a escolha do material carreador também é uma etapa crucial, sendo o FC o mais relatado para o carreador nano/lipossoma, embora o uso de FS e a mistura lipídica tenham sido os mais eficientes para a produção de lipossomas. Enquanto para alcançar o sucesso do EE na formação de partículas de gel, a combinação AS-GA mostrou-se mais promissora. Portanto, a escolha de um sistema de entrega, técnica e material de parede é um passo fundamental para que o encapsulamento se torne uma estratégia viável para proteger e manter a biodisponibilidade dos peptídeos iECA.

8. REFERENCIAS

ABDEL-HAMID, Mahmoud *et al.* Angiotensin I-converting enzyme inhibitory activity and antioxidant capacity of bioactive peptides derived from enzymatic hydrolysis of buffalo milk proteins. *International Dairy Journal*, v. 66, p. 91–98, mar. 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0958694616303351>>.

ABU LILA, Amr Selim; ISHIDA, Tatsuhiro. Liposomal Delivery Systems: Design Optimization and Current Applications. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, v. 40, n. 1, 2017.

AHMED, Kamel S. *et al.* Liposome: composition, characterisation, preparation, and recent innovation in clinical applications. *Journal of Drug Targeting*, v. 27, n. 7, 9 ago. 2019.

AKBARZADEH, Abolfazl *et al.* Liposome: classification, preparation, and applications. *Nanoscale Research Letters*, v. 8, n. 1, 22 dez. 2013.

ALCÁZAR-VALLE, Montserrat *et al.* Bioactive Compounds, Antioxidant Activity, and Antinutritional Content of Legumes: A Comparison between Four Phaseolus Species. *Molecules*, v. 25, n. 15, p. 3528, 1 ago. 2020.

ALUKO, Rotimi E. Structure and function of plant protein-derived antihypertensive peptides. *Current Opinion in Food Science*, v. 4, ago. 2015.

ALVARADO, Yolanda *et al.* Encapsulation of Antihypertensive Peptides from Whey Proteins and Their Releasing in Gastrointestinal Conditions. *Biomolecules*, v. 9, n. 5, 27 abr. 2019.

ALVES, Ronaldo Fernandes Santos; FAERSTEIN, Eduardo. Educational inequalities in hypertension: complex patterns in intersections with gender and race in Brazil. *International Journal for Equity in Health*, v. 15, n. 1, p. 146, 17 dez. 2016. Disponível em: <<http://equityhealthj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12939-016-0441-6>>.

AMIGO, Lourdes; HERNÁNDEZ-LEDESMA, Blanca. Current Evidence on the Bioavailability of Food Bioactive Peptides. *Molecules*, v. 25, n. 19, 29 set. 2020.

AMORIM, ANDREZA P. De *et al.* Algae as a source of peptides inhibitors of the angiotensin-converting enzyme: a systematic review. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v. 94, n. 2, 2022.

ASADI, Jalal *et al.* Enhanced imaging of lipid rich nanoparticles embedded in methylcellulose films for transmission electron microscopy using mixtures of heavy metals. *Micron*, v. 99, ago. 2017.

ATEFI, M *et al.* Using β -cyclodextrin and Arabic Gum as Wall Materials for Encapsulation of Saffron Essential Oil. *Iranian journal of pharmaceutical research*, v. 16, p. 93–102, 2017.

AUWAL, Shehu Muhammad *et al.* Enhanced physicochemical stability and efficacy of angiotensin I-converting enzyme (ACE) - inhibitory biopeptides by chitosan nanoparticles optimized using Box-Behnken design. *Scientific Reports*, v. 8, n. 1, p. 10411, 10 dez. 2018.

BALTI, Rafik *et al.* Nine novel angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitory peptides from cuttlefish (*Sepia officinalis*) muscle protein hydrolysates and antihypertensive effect of the potent active peptide in spontaneously hypertensive rats. *Food Chemistry*, v. 170, p. 519–525, mar. 2015. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0308814613004366>>.

BAMIDELE, Oluwaseun P.; EMMAMBUX, Mohammad Naushad. Encapsulation of bioactive compounds by “extrusion” technologies: a review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 61, n. 18, p. 3100–3118, 11 out. 2021.

BANGHAM, A.D.; STANDISH, M.M.; WEISSMANN, G. The action of steroids and streptolysin S on the permeability of phospholipid structures to cations. *Journal of Molecular Biology*, v. 13, n. 1, p. 253-IN28, ago. 1965.

BARROSO, Weimar Kunz Sebba et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 116, n. 3, p. 516-658, mar. 2021.

BERNSTEIN, Kenneth E. et al. A Modern Understanding of the Traditional and Nontraditional Biological Functions of Angiotensin-Converting Enzyme. *Pharmacological Reviews*, v. 65, n. 1, jan. 2013.

BERNE, Robert M.; LEVY, Matthew N. (Ed.). *Fisiologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

BEZERRA, Taliana Kênia Alencar et al. Identification of Angiotensin I-Converting Enzyme-Inhibitory and Anticoagulant Peptides from Enzymatic Hydrolysates of Chicken Combs and Wattles. *Journal of Medicinal Food*, v. 22, n. 12, p. 1294–1300, 1 dez. 2019. Disponível em: <<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jmf.2019.0066>>.

BODADE, Ragini G; BODADE, Anand G. Microencapsulation of bioactive compounds and enzymes for therapeutic applications. *Biopolymer-Based Formulations*. [S.l.]: Elsevier, 2020. p. 381–404.

BULBAKE, Upendra et al. Liposomal Formulations in Clinical Use: An Updated Review. *Pharmaceutics*, v. 9, n. 4, p. 12, 27 mar. 2017.

BYSELL, Helena et al. Microgels and microcapsules in peptide and protein drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 63, n. 13, out. 2011.

CAI, Chenchen et al. Preparation and antimicrobial activity of thyme essential oil microcapsules prepared with gum arabic. *RSC Advances*, v. 9, n. 34, p. 19740–19747, 2019.

CAO, Dequn et al. Purification and identification of a novel ACE inhibitory peptide from marine alga *Gracilariopsis lemaneiformis* protein hydrolysate. *European Food Research and Technology*, v. 243, n. 10, p. 1829–1837, 10 out. 2017. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00217-017-2886-2>>.

CAPPUCCIO, Francesco Paolo; MILLER, Michelle Avril. Cardiovascular disease and hypertension in sub-Saharan Africa: burden, risk and interventions. *Internal and Emergency Medicine*, v. 11, n. 3, p. 299–305, 21 abr. 2016. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11739-016-1423-9>>.

CARRERA, Mónica; EZQUERRA-BRAUER, Josafat Marina; AUBOURG, Santiago P. Characterization of the Jumbo Squid (*Dosidicus gigas*) Skin By-Product by Shotgun Proteomics and Protein-Based Bioinformatics. *Marine Drugs*, v. 18, n. 1, 29 dez. 2019.

CASTRO COELHO, Sílvia; NOGUEIRO ESTEVINHO, Berta; ROCHA, Fernando. Encapsulation in food industry with emerging electrohydrodynamic techniques: Electrospinning and electrospraying – A review. *Food Chemistry*, v. 339, mar. 2021.

CHAKRABARTI, Subhadeep; GUHA, Snigdha; MAJUMDER, Kaustav. Food-Derived Bioactive Peptides in Human Health: Challenges and Opportunities. *Nutrients*, v. 10, n. 11, p. 1738, 12 nov. 2018.

CHAY, Shyan Yea; TAN, Wei Kiat; SAARI, Nazamid. Preparation and characterisation of nanoliposomes containing winged bean seeds bioactive peptides. *Journal of Microencapsulation*, v. 32, n. 5, p. 488–495, 4 jul. 2015.

CHOUDHARY, Rajesh *et al.* Therapeutic targets of renin-angiotensin system in ocular disorders. *Journal of Current Ophthalmology*, v. 29, n. 1, mar. 2017.

CHOW, C. K. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low-Income Countries. *JAMA*, 310(9), 959, 2013. doi: 10.1001/jama.2013.184182

COOPER, William O. *et al.* Major Congenital Malformations after First-Trimester Exposure to ACE Inhibitors. *New England Journal of Medicine*, v. 354, n. 23, p. 2443–2451, 8 jun. 2006. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa055202>>.

COPPOLA, Daniela *et al.* Fish Waste: From Problem to Valuable Resource. *Marine drugs*, v. 19, n. 2, 19 fev. 2021.

CORRÊA, Ana Paula Folmer *et al.* Characterization of nanoliposomes containing bioactive peptides obtained from sheep whey hydrolysates. *LWT*, v. 101, p. 107–112, mar. 2019.

DALIRI, Eric; OH, Deog; LEE, Byong. Bioactive Peptides. *Foods*, v. 6, n. 5, p. 32, 26 abr. 2017a. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/2304-8158/6/5/32>>.

DALIRI, Eric; OH, Deog; LEE, Byong. Bioactive Peptides. *Foods*, v. 6, n. 5, p. 32, 26 abr. 2017b.

DASKAYA-DIKMEN, Ceren *et al.* Angiotensin-I-Converting Enzyme (ACE)-Inhibitory Peptides from Plants. *Nutrients*, v. 9, n. 4, p. 316, 23 mar. 2017. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/2072-6643/9/4/316>>.

DENG, Zhenzhen *et al.* Antihypertensive Effects of Two Novel Angiotensin I-Converting Enzyme (ACE) Inhibitory Peptides from *Gracilaria lemaneiformis* (Rhodophyta) in Spontaneously Hypertensive Rats (SHRs). *Marine Drugs*, v. 16, n. 9, p. 299, 27 ago. 2018. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1660-3397/16/9/299>>.

DEVI, Nirmala *et al.* Encapsulation of active ingredients in polysaccharide–protein complex coacervates. *Advances in Colloid and Interface Science*, v. 239, p. 136–145, jan. 2017.

DIAS, Disney Ribeiro *et al.* Encapsulation as a tool for bioprocessing of functional foods. *Current Opinion in Food Science*, v. 13, fev. 2017.

DORĐEVIĆ, Verica *et al.* Trends in Encapsulation Technologies for Delivery of Food Bioactive Compounds. *Food Engineering Reviews*, v. 7, n. 4, 25 dez. 2015.

DROR, Yael; COHEN, Yachin; YERUSHALMI-ROZEN, Rachel. Structure of gum arabic in aqueous solution. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, v. 44, n. 22, p. 3265–3271, 15 nov. 2006.

EJIKE, Chukwunonso E.C.C. *et al.* Prospects of microalgae proteins in producing peptide-based functional foods for promoting cardiovascular health. *Trends in Food Science & Technology*, v. 59, jan. 2017.

EZQUERRA-BRAUER, Josafat Marina; AUBOURG, Santiago P. Recent trends for the employment of jumbo squid (*Dosidicus gigas*) by-products as a source of bioactive compounds with nutritional, functional and preservative applications: a review. *International Journal of Food Science & Technology*, v. 54, n. 4, p. 987–998, 24 abr. 2019.

FATHI, Milad; MARTÍN, Ángel; MCCLEMENTS, David Julian. Nanoencapsulation of food ingredients using carbohydrate based delivery systems. *Trends in Food Science & Technology*, v. 39, n. 1, set. 2014.

GADIOLI, Izabel Lucena *et al.* A systematic review on phenolic compounds in *Passiflora* plants: Exploring biodiversity for food, nutrition, and popular medicine. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 58, n. 5, p. 785–807, 24 mar. 2018. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408398.2016.1224805>>.

GARAVAND, Farhad *et al.* Encapsulation of phenolic compounds within nano/microemulsion systems: A review. *Food Chemistry*, v. 364, p. 130376, dez. 2021.

GARCÍA-MORA, Patricia *et al.* Identification, functional gastrointestinal stability and molecular docking studies of lentil peptides with dual antioxidant and angiotensin I converting enzyme inhibitory activities. *Food Chemistry*, v. 221, p. 464–472, abr. 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0308814616317551>>.

GIORDANO, Daniela *et al.* Biotechnological Applications of Bioactive Peptides From Marine Sources. [S.l.: s.n.], 2018. .

GÖRGÜÇ, Ahmet; GENÇDAĞ, Esra; YILMAZ, Fatih Mehmet. Bioactive peptides derived from plant origin by-products: Biological activities and techno-functional utilizations in food developments – A review. *Food Research International*, v. 136, p. 109504, out. 2020.

GUANG, Cuie *et al.* Three key proteases – angiotensin-I-converting enzyme (ACE), ACE2 and renin – within and beyond the renin-angiotensin system. *Archives of Cardiovascular Diseases*, v. 105, n. 6–7, p. 373–385, jun. 2012. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1875213612000952>>.

HERNÁNDEZ-LEDESMA, Blanca; DEL MAR CONTRERAS, María; RECIO, Isidra. Antihypertensive peptides: Production, bioavailability and incorporation into foods. *Advances in Colloid and Interface Science*, v. 165, n. 1, jun. 2011.

HORIUCHI, Masatsugu; IWANAMI, Jun; MOGI, Masaki. Regulation of angiotensin II receptors beyond the classical pathway. *Clinical Science*, v. 123, n. 4, p. 193–203, 1 ago. 2012. Disponível em: <<https://portlandpress.com/clinsci/article/123/4/193/69081/Regulation-of-angiotensin-II-receptors-beyond-the>>.

IZUTSU, Ken-ichi. Applications of Freezing and Freeze-Drying in Pharmaceutical Formulations. [S.l: s.n.], 2018. .

JANG, Jeong-Hoon *et al.* Characterisation of a new antihypertensive angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptide from *Pleurotus cornucopiae*. *Food Chemistry*, v. 127, n. 2, jul. 2011.

JAO, Chia-Ling; HUANG, Shih-Li; HSU, Kuo-Chiang. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides: Inhibition mode, bioavailability, and antihypertensive effects. *BioMedicine*, v. 2, n. 4, dez. 2012.

JAYAPRAKASH, Ramya; PERERA, Conrad O. Partial Purification and Characterization of Bioactive Peptides from Cooked New Zealand Green-Lipped Mussel (*Perna canaliculus*) Protein Hydrolyzates. *Foods*, v. 9, n. 7, 4 jul. 2020.

KAPARIANOS, A.; ARGYROPOULOU, E. Local Renin-Angiotensin II Systems, Angiotensin-Converting Enzyme and its Homologue ACE2: Their Potential Role in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Diseases, Pulmonary Hypertension and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Current Medicinal Chemistry*, v. 18, n. 23, 1 ago. 2011.

KARN, Pankaj Ranjan; CHO, Wonkyung; HWANG, Sung-Joo. Liposomal drug products and recent advances in the synthesis of supercritical fluid-mediated liposomes. *Nanomedicine*, v. 8, n. 9, set. 2013.

KAUR, Arshdeep *et al.* Recently isolated food-derived antihypertensive hydrolysates and peptides: A review. *Food Chemistry*, v. 346, p. 128719, jun. 2021.

KEARNEY, Patricia M *et al.* Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet*, v. 365, n. 9455, jan. 2005.

KIM, S; IWAO, H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev.*, 2000.

KHOSHNOUDI-NIA, Sara; FORGHANI, Zahra; JAFARI, Seid Mahdi. A systematic review and meta-analysis of fish oil encapsulation within different micro/nanocarriers. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 19 nov. 2020.

KOSTIS, William J. *et al.* ACE Inhibitor-Induced Angioedema: a Review. *Current Hypertension Reports*, v. 20, n. 7, p. 55, 8 jul. 2018. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11906-018-0859-x>>.

KOUKARAS, Emmanuel N. *et al.* Insight on the Formation of Chitosan Nanoparticles through Ionotropic Gelation with Tripolyphosphate. *Molecular Pharmaceutics*, v. 9, n. 10, 4 out. 2012.

LARGE, Danielle E. *et al.* Liposome composition in drug delivery design, synthesis, characterization, and clinical application. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 176, p. 113851, set. 2021.

LARSEN, Rune; EILERTSEN, Karl-Erik; ELVEVOLL, Edel O. Health benefits of marine foods and ingredients. *Biotechnology Advances*, v. 29, n. 5, set. 2011.

LAYE, C.; MCCLEMENTS, D.J.; WEISS, J. Formation of Biopolymer-Coated Liposomes by Electrostatic Deposition of Chitosan. *Journal of Food Science*, v. 73, n. 5, 28 maio 2008.

LEE, Seung Yun; HUR, Sun Jin. Antihypertensive peptides from animal products, marine organisms, and plants. *Food Chemistry*, v. 228, ago. 2017.

LIMA, Caroline S. A. De *et al.* An Updated Review of Macro, Micro, and Nanostructured Hydrogels for Biomedical and Pharmaceutical Applications. *Pharmaceutics*, v. 12, n. 10, 15 out. 2020.

LI, Mi *et al.* A Bioinspired Alginate-Gum Arabic Hydrogel with Micro-/Nanoscale Structures for Controlled Drug Release in Chronic Wound Healing. *ACS Applied Materials & Interfaces*, v. 9, n. 27, 12 jul. 2017.

LI, Ning *et al.* Multivesicular Liposomes for the Sustained Release of Angiotensin I-Converting Enzyme (ACE) Inhibitory Peptides from Peanuts: Design, Characterization, and In Vitro Evaluation. *Molecules*, v. 24, n. 9, p. 1746, 5 maio 2019.

LIU, Chunlei *et al.* Exploration of the molecular interactions between angiotensin-I-converting enzyme (ACE) and the inhibitory peptides derived from hazelnut (*Corylus heterophylla* Fisch.). *Food Chemistry*, v. 245, p. 471–480, abr. 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0308814617317351>>.

LOQUERCIO, Andre *et al.* Preparation of Chitosan-Alginate Nanoparticles for *Trans*-cinnamaldehyde Entrapment. *Journal of Food Science*, v. 80, n. 10, out. 2015.

LORDAN, Sinéad; ROSS, R. Paul; STANTON, Catherine. Marine Bioactives as Functional Food Ingredients: Potential to Reduce the Incidence of Chronic Diseases. *Marine Drugs*, v. 9, n. 6, p. 1056–1100, 14 jun. 2011. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1660-3397/9/6/1056>>.

LUO, Peng; HE, Dong-Ping. Preparation of liposome encapsulating angiotensin-I-converting enzyme inhibitory peptides from sunflower protein hydrolysates. *Molecular Medicine Reports*, 24 jan. 2018.

MA, Guanghui. Microencapsulation of protein drugs for drug delivery: Strategy, preparation, and applications. *Journal of Controlled Release*, v. 193, nov. 2014.

MANZANARES, Paloma *et al.* Unraveling the mechanisms of action of lactoferrin-derived antihypertensive peptides: ACE inhibition and beyond. *Food & Function*, v. 6, n. 8, p. 2440–2452, 2015. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=C5FO00580A>>.

MARÍN-PEÑALVER, D. *et al.* Carboxymethyl cellulose films containing nanoliposomes loaded with an angiotensin-converting enzyme inhibitory collagen hydrolysate. *Food Hydrocolloids*, v. 94, p. 553–560, set. 2019.

MARISA RIBEIRO, A.; ESTEVINHO, Berta N.; ROCHA, F. Microencapsulation of polyphenols - The specific case of the microencapsulation of *Sambucus Nigra* L. extracts - A review. *Trends in Food Science & Technology*, v. 105, p. 454–467, nov. 2020.

MARQUES, Aline Pinto *et al.* Fatores associados à hipertensão arterial: uma revisão sistemática. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 25, n. 6, p. 2271–2282, jun. 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232020000602271&tlng=pt>.

MCCLEMENTS, David Julian *et al.* Enhancing Nutraceutical Performance Using Excipient Foods: Designing Food Structures and Compositions to Increase Bioavailability. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, v. 14, n. 6, p. 824–847, nov. 2015.

MCCLEMENTS, David Julian. Recent progress in hydrogel delivery systems for improving nutraceutical bioavailability. *Food Hydrocolloids*, v. 68, p. 238–245, jul. 2017.

MCMANUS, R. J.; CAULFIELD, M.; WILLIAMS, B. NICE hypertension guideline 2011: evidence based evolution. *BMJ*, v. 344, n. jan13 1, p. e181–e181, 13 jan. 2012. Disponível em: <<http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.e181>>.

MEMARPOOR-YAZDI, Mina *et al.* Purification, Characterization and Mechanistic Evaluation of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitory Peptides Derived from Zizyphus Jujuba Fruit. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, 4 dez. 2020.

METZGER, Roman *et al.* Heterogeneous distribution of angiotensin I-converting enzyme (CD143) in the human and rat vascular systems: Vessel, organ and species specificity. *Microvascular Research*, v. 81, n. 2, p. 206–215, mar. 2011. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026286210002402>>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Hipertensão/Pressão alta: sintomas e tratamento. 2018. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/hipertensao>

MOHAN, Aishwarya *et al.* Encapsulation of food protein hydrolysates and peptides: a review. *RSC Advances*, v. 5, n. 97, 2015.

MOHAN, Aishwarya; MCCLEMENTS, David Julian; UDENIGWE, Chibuiké C. Encapsulation of bioactive whey peptides in soy lecithin-derived nanoliposomes: Influence of peptide molecular weight. *Food Chemistry*, v. 213, dez. 2016.

MOLTZER, Els *et al.* Effects of Angiotensin Metabolites in the Coronary Vascular Bed of the Spontaneously Hypertensive Rat. *Hypertension*, v. 55, n. 2, p. 516–522, fev. 2010. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.145037>>.

MONTERO, Pilar *et al.* Changes in structural integrity of sodium caseinate films by the addition of nanoliposomes encapsulating an active shrimp peptide fraction. *Journal of Food Engineering*, v. 244, p. 47–54, mar. 2019.

MOSLEHISHAD, Maryam *et al.* The comparative assessment of ACE-inhibitory and antioxidant activities of peptide fractions obtained from fermented camel and bovine milk by *Lactobacillus rhamnosus* PTCC 1637. *International Dairy Journal*, v. 29, n. 2, abr. 2013.

MOSQUERA, Mauricio *et al.* Incorporation of liposomes containing squid tunic ACE-inhibitory peptides into fish gelatin. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, v. 96, n. 3, fev. 2016.

MOSQUERA, Mauricio *et al.* Nanoencapsulation of an active peptidic fraction from sea bream scales collagen. *Food Chemistry*, v. 156, p. 144–150, ago. 2014.

MOUKETTE, Bruno Moukette *et al.* In vitro antioxidant properties, free radicals scavenging activities of extracts and polyphenol composition of a non-timber forest product used as spice: *Monodora myristica*. *Biological research*, v. 48, 14 mar. 2015.

MOZAFARI, M Reza. Liposomes: an overview of manufacturing techniques. *Cell Mol Biol Lett.*, v. 10, p. 711–719, 2005.

MOZAFFARIAN, Dariush *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update. *Circulation*, v. 131, n. 4, 27 jan. 2015.

MURRAY, B.; FITZGERALD, R. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitory Peptides Derived from Food Proteins: Biochemistry, Bioactivity and Production. *Current Pharmaceutical Design*, v. 13, n. 8, 1 mar. 2007.

NOBRE, Fernando; MION JUNIOR, Décio. Ambulatory Blood Pressure Monitoring: Five Decades of More Light and Less Shadows. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2016000600528>.

NONGONIERMA, Alice B.; FITZGERALD, Richard J. Enhancing bioactive peptide release and identification using targeted enzymatic hydrolysis of milk proteins. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, v. 410, n. 15, p. 3407–3423, 19 jun. 2018. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00216-017-0793-9>>.

OCHOA-MÉNDEZ, Celma Estefanía *et al.* Bioactivity of an antihypertensive peptide expressed in *Chlamydomonas reinhardtii*. *Journal of Biotechnology*, v. 240, dez. 2016.

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. Mundo tem mais de 700 milhões de pessoas com hipertensão não tratada, 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/25-8-2021-mundo-tem-mais-700-milhoes-pessoas-com-hipertensao-nao-tratada>.

OUZZANI, Mourad *et al.* Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, v. 5, n. 1, p. 210, 5 dez. 2016. Disponível em: <<http://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>>.

PATEL, Seema *et al.* Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 94, p. 317–325, out. 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753332217324447>>.

PAVLICEVIC, Milica; MAESTRI, Elena; MARMIROLI, Marta. Marine Bioactive Peptides—An Overview of Generation, Structure and Application with a Focus on Food Sources. *Marine Drugs*, v. 18, n. 8, 13 ago. 2020.

PEDROSO-SANTANA, Seidy; FLEITAS-SALAZAR, Noralvis. Ionotropic gelation method in the synthesis of nanoparticles/microparticles for biomedical purposes. *Polymer International*, v. 69, n. 5, 3 maio 2020.

PEINADO, F.M. *et al.* Influence of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides on the inflammatory milieu. A systematic review of in vitro, in vivo and epidemiological studies. *Environmental Research*, v. 186, jul. 2020.

PERRY, Sarah L.; MCCLEMENTS, David Julian. Recent Advances in Encapsulation, Protection, and Oral Delivery of Bioactive Proteins and Peptides using Colloidal Systems. *Molecules*, v. 25, n. 5, 5 mar. 2020.

PIRES, Arona Figueroa *et al.* Dairy By-Products: A Review on the Valorization of Whey and Second Cheese Whey. *Foods*, v. 10, n. 5, 12 maio 2021.

PUJIASTUTI, Dwi Yuli *et al.* Marine Organisms as Potential Sources of Bioactive Peptides that Inhibit the Activity of Angiotensin I-Converting Enzyme: A Review. *Molecules*, v. 24, n. 14, p. 2541, 12 jul. 2019. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1420-3049/24/14/2541>>.

RAO, Mangala; PEACHMAN, Kristina K.; ALVING, Carl R. Liposome Formulations as Adjuvants for Vaccines. [S.l: s.n.], 2021. p. 1–28.

REZAEI, Nastaran *et al.* Encapsulation of an endostatin peptide in liposomes: Stability, release, and cytotoxicity study. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v. 185, p. 110552, jan. 2020.

REZA MOZAFARI, M. *et al.* Nanoliposomes and Their Applications in Food Nanotechnology. *Journal of Liposome Research*, v. 18, n. 4, 9 jan. 2008.

REZVANKHAH, Amir; EMAM-DJOMEH, Zahra; ASKARI, Gholamreza. Encapsulation and delivery of bioactive compounds using spray and freeze-drying techniques: A review. *Drying Technology*, v. 38, n. 1–2, 2 jan. 2020.

RINAUDO, Marguerite. Main properties and current applications of some polysaccharides as biomaterials. *Polymer International*, v. 57, n. 3, mar. 2008.

RIZZELLO, Carlo Giuseppe *et al.* Improving the antioxidant properties of quinoa flour through fermentation with selected autochthonous lactic acid bacteria. *International Journal of Food Microbiology*, v. 241, p. 252–261, jan. 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168160516305815>>.

RUIZ RUIZ, Jorge Carlos *et al.* Encapsulation of *Phaseolus lunatus* Protein Hydrolysate with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitory Activity. *ISRN Biotechnology*, v. 2013, p. 1–6, 24 set. 2013.

SALEH, Ahmed S. M.; ZHANG, Qing; SHEN, Qun. Recent Research in Antihypertensive Activity of Food Protein-derived Hydrolyzates and Peptides. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 56, n. 5, 3 abr. 2016.

SAMAKRADHAMRONGTHAI, Rajnibhas Sukeaw *et al.* Optimization of gelatin and gum arabic capsule infused with pandan flavor for multi-core flavor powder encapsulation. *Carbohydrate Polymers*, v. 226, p. 115262, dez. 2019.

SANDOVAI-PERAZA, Mukthar *et al.* Evaluation of some residual bioactivities of microencapsulated Phaseolus lunatus protein fraction with carboxymethylated flamboyant (*Delonix regia*) gum/sodium alginate. *Food Science and Technology (Campinas)*, v. 34, n. 4, p. 680–687, dez. 2014.

SANDOVAL-MOSQUEDA, I. *et al.* Encapsulation of *Lactobacillus plantarum* ATCC 8014 and *Pediococcus acidilactici* ATCC 8042 in a freeze-dried alginate-gum arabic system and its *in vitro* testing under gastrointestinal conditions. *Journal of Microencapsulation*, v. 36, n. 7, 3 out. 2019.

SARKAR, Amrita *et al.* Liposome-encapsulated fish oil protein-tagged gold nanoparticles for intra-articular therapy in osteoarthritis. *Nanomedicine*, v. 14, n. 7, p. 871–887, abr. 2019.

SCHUCK, Pierre *et al.* Recent advances in spray drying relevant to the dairy industry: A comprehensive critical review. *Drying Technology*, v. 34, n. 15, 17 nov. 2016.

SEGURA-CAMPOS, Maira *et al.* Bioavailability of Bioactive Peptides. *Food Reviews International*, v. 27, n. 3, p. 213–226, jul. 2011.

SHAH, Sanket *et al.* Liposomes: Advancements and innovation in the manufacturing process. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 154–155, p. 102–122, 2020.

SHARIF, Niloufar; KHOSHNOUDI-NIA, Sara; JAFARI, Seid Mahdi. Nano/microencapsulation of anthocyanins; a systematic review and meta-analysis. *Food Research International*, v. 132, jun. 2020.

SHISHIR, Mohammad Rezaul Islam *et al.* Advances in micro and nano-encapsulation of bioactive compounds using biopolymer and lipid-based transporters. *Trends in Food Science & Technology*, v. 78, ago. 2018.

STEINER, Benjamin M.; MCCLEMENTS, David Julian; DAVIDOV-PARDO, Gabriel. Encapsulation systems for lutein: A review. *Trends in Food Science & Technology*, v. 82, p. 71–81, dez. 2018.

SUH, Sung-Suk *et al.* Anti-inflammation and Anti-Cancer Activity of Ethanol Extract of Antarctic Freshwater Microalga, *Micractinium* sp. *International Journal of Medical Sciences*, v. 15, n. 9, 2018.

SULTANA, Marjia *et al.* Advances in extrusion-dripping encapsulation of probiotics and omega-3 rich oils. *Trends in Food Science & Technology*, v. 123, p. 69–86, maio 2022.

TAMJIDI, Fardin *et al.* Nanostructured lipid carriers (NLC): A potential delivery system for bioactive food molecules. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, v. 19, jul. 2013.

TANG, Chuan-He. Assembly of food proteins for nano- encapsulation and delivery of nutraceuticals (a mini-review). *Food Hydrocolloids*, v. 117, p. 106710, ago. 2021.

TANG, Swee-Seong *et al.* Antimicrobial peptides from different plant sources: Isolation, characterisation, and purification. *Phytochemistry*, v. 154, p. 94–105, out. 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031942218303078>>.

TANIGUCHI, Masayuki *et al.* Identification and characterization of multifunctional cationic peptides from enzymatic hydrolysates of soybean proteins. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, v. 129, n. 1, p. 59–66, jan. 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1389172319304797>>.

THABET, Yasmeena; ELSABAHY, Mahmoud; EISSA, Noura G. Methods for preparation of niosomes: A focus on thin-film hydration method. *Methods*, maio 2021.

THE JOANNA BRIGGS INSTITUTE REVIEWERS' MANUAL 2014. *The Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual 2014*. [S.l: s.n.], 2014.

VERDECCHIA, Paolo; ANGELI, Fabio; REBOLDI, Gianpaolo. Hypertension and Atrial Fibrillation. *Circulation Research*, v. 122, n. 2, p. 352–368, 19 jan. 2018. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.117.311402>>.

WELDERUFAEL, Fisseha Tesfay *et al.* Chemical characterisation and determination of sensory attributes of hydrolysates produced by enzymatic hydrolysis of whey proteins following a novel integrative process. *Food Chemistry*, v. 134, n. 4, out. 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. A global brief on hypertension : silent killer, global public health crisis: World Health Day 2013. *World Health Organization.*, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Pan American Health Organization. Hypertension [Internet]. Pan American Health Organization; 2018 Disponível em: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=221&Itemid=40878&lang=en)

XIE, Jingli *et al.* Antihypertensive Effects, Molecular Docking Study, and Isothermal Titration Calorimetry Assay of Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitory Peptides from *Chlorella vulgaris*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 66, n. 6, p. 1359–1368, 14 fev. 2018. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jafc.7b04294>>.

ZENNARO, Maria-Christina; RICKARD, Amanda Jane; BOULKROUN, Sheerazed. Genetics in endocrinology: Genetics of mineralocorticoid excess: an update for clinicians. *European Journal of Endocrinology*, v. 169, n. 1, p. R15–R25, jul. 2013. Disponível em: <<https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/169/1/R15.xml>>.

ZHANG, Zipei *et al.* Protein encapsulation in alginate hydrogel beads: Effect of pH on microgel stability, protein retention and protein release. *Food Hydrocolloids*, v. 58, jul. 2016.

ZHANG, Hongwei. Thin-Film Hydration Followed by Extrusion Method for Liposome Preparation. [S.l: s.n.], 2017.

ZHENG, Yajun; ZHANG, Yufeng; SAN, Sang. Efficacy of a Novel ACE-Inhibitory Peptide from *Sargassum maclurei* in Hypertension and Reduction of Intracellular

Endothelin-1. *Nutrients*, v. 12, n. 3, p. 653, 28 fev. 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/12/3/653>>.

ZHONG, Zhirong *et al.* Effect of a controlled-release drug delivery system made of oleanolic acid formulated into multivesicular liposomes on hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo. *International Journal of Nanomedicine*, v. Volume 11, jul. 2016.