

Hemopressina: aplicações biotecnológicas na saúde

Hemopressin: biotechnological application to human health

Daiane Medeiros de Oliveira¹, Patrícia Barbosa Pelegrini^{2*}

1 Faculdades Integradas da União Educacional do Planalto Central, Brasília - DF; 2 ImmunoLife Brasil Ltda, Formosa - GO

* pbpelegrini@gmail.com; Distrito Agroindustrial de Formosa, Quadra 01, lote 15, Formosa - GO, 73000-000

Telefone: (61) 3631-7268

Resumo

A biotecnologia executa importante papel na saúde, principalmente no desenvolvimento de fármacos de diferentes complexidades moleculares e variados sistemas de expressão de biomoléculas. Diante da demanda por medicamentos de baixo custo à população e ao sistema público de saúde, o qual é responsável pela garantia de tratamento gratuito aos pacientes, é estratégico o desenvolvimento de uma tecnologia nacional de produção de biomedicamentos. A hemopressina, peptídeo presente na hemoglobina de mamíferos, tem demonstrado resultados promissores em testes pré-clínicos, motivando a continuidade de pesquisas para futuros estudos clínicos com o intuito de utilizá-lo como biofármaco no tratamento de doenças como hipertensão, obesidade e doenças desmielinizantes, além de seu potencial analgésico. Portanto, esse artigo visa abordar os aspectos bioquímicos e

moleculares da hemopressina, bem como demonstrar sua importância como biomolécula farmacêutica.

Palavras-chave: Biofármacos, Medicamentos, Peptídeos.

Abstract

Biotechnology performs an important role in health, especially in the development of drugs with different molecular complexity and variety of expression systems biomolecules. Given the demand for low-cost medicines to the population and the public health system, which is responsible for ensuring free treatment to patients is the development of a strategic national biopharmaceutical production technology. Hemopressin, hemoglobin present in mammalian peptide, has shown promising results in preclinical tests, motivating further research for future clinical studies in order to use it as biopharmaceutical in treating diseases such as hypertension, obesity and demyelinating diseases, addition to its analgesic potential. Therefore, this article aims to address the biochemical and molecular aspects of

Introdução

O Sistema Único de Saúde (SUS) é um departamento público de saúde do Brasil implementado na Constituição Federal de 1988 e institucionalizado pela Lei Orgânica da Saúde, movido por três princípios básicos: Universalidade, Igualdade e Integralidade. Sendo este, contemplador do conjunto de ações que visam à promoção, proteção e recuperação da saúde (VIEIRA, 2010).

Neste sentido, a Assistência Farmacêutica é uma área de atuação do SUS, responsável por ações e serviços que garantam o auxílio terapêutico integral, a promoção e recuperação da saúde, em âmbito público e privado (MARGONATO, 2006). Desta forma, os medicamentos são divididos em três modalidades: básico, estratégico e componente especializado (antes denominado medicamentos de dispensação excepcional) (CARIAS *et al.*, 2011).

Além disso, diversos produtos são produzidos pela indústria farmacêutica, compreendendo em naturais, químicos e biotecnológicos (FARDELONE & BRANCHI, 2006). O termo biotecnologia foi definido oficialmente em 1992 na Convenção sobre Diversidade Biológica, sendo definido como uma aplicação

tecnológica que processa organismos vivos e seus derivados. A insulina recombinante humana foi o primeiro biofármaco produzido utilizando técnicas biotecnológicas a partir de bactérias, desenvolvido pela empresa Genentech em 1978 (FERRO, 2010).

Também denominados de agentes biotecnológicos, os biomedicamentos são proteínas desenvolvidas por microrganismos, por meio da tecnologia de DNA recombinante. Esta técnica permite a produção de moléculas idênticas ou similares às encontradas no organismo original. Diferentemente da síntese química, a biotecnologia permitiu a produção de moléculas com complexa estrutura e alto peso molecular em organismos não-próprios (TORRES *et al.*, 2013). Este método é aplicável principalmente para o aprimoramento de um produto existente, podendo inová-lo (FERRO, 2010). Dessa forma, a biotecnologia desempenha papel crucial na saúde, tal como no desenvolvimento de vacinas e outras moléculas de utilidade médica, a partir de microrganismos hospedeiros, tais como bactérias, fungos e leveduras. Por conseguinte, devido aos investimentos aplicados e aos diversos experimentos investigativos necessários para a garantia da biossegurança e viabilidade dessas moléculas, as empresas de biotecnologia e indústrias farmacêuticas têm elevado consideravelmente o preço de mercado

Oliveira, DM & Pelegrini, PB

desses compostos (FARDELONE & BRANCHI, 2006).

Em 2013, cerca de 350 biofármacos estavam em fase de testes clínicos, sendo grande parte deles biossimilares. O mercado de biofármacos representa quase 10% das vendas farmacêuticas em âmbito mundial e tende a expandir ainda mais (CARREIRA *et al.*, 2013). Dos 150 medicamentos especializados, todos importados pelo Brasil anualmente, 14 são utilizados para o tratamento de doença de Parkinson, doença de Alzheimer e diabetes (Tabela suplementar; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). Além disso, 3 desses medicamentos especializados são altamente utilizados no controle da dor, incluindo pacientes em estágios terminais de câncer e transplantados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). Apesar de serem necessários para os pacientes, esses medicamentos apresentam fortes efeitos colaterais, podendo comprometer a recuperação dos mesmos durante o tratamento.

As proteínas terapêuticas apresentam diversas aplicações, como na atividade alvo-específico, atividade enzimática ou regulatória, produção de vacinas e em sistemas de diagnóstico. Podem ser expressas em vários sistemas transgênicos procariontes, tais como bactérias, leveduras, células de animais e plantas (MEDEIROS *et al.*, 2008). Neste aspecto, a Hemopressina, um peptídeo derivado da cadeia α -1 da hemoglobina de mamíferos, tem demonstrado atividades

terapêuticas promissoras em testes pré-clínicos, como efeito analgésico, hipotensor e sensação de saciedade, podendo ser relevante o desenvolvimento de estudos com maior ênfase para sua avaliação a nível clínico (RIOLI *et al.*, 2003; HEIMANN *et al.*, 2007; DODD *et al.*, 2010; HAMA & SAGEN, 2011).

Hemopressina: identificação

Peptídeos intra e extracelulares endógenos são fundamentais em diversas propriedades fisiológicas, inclusive na homeostasia celular, em respostas nociceptivas e equilíbrio da pressão arterial (DALE *et al.*, 2005a), sendo os peptídeos opioides endógenos importantes na modulação da dor. Met-enkefalinas e Leu-enkefalinas foram os primeiros peptídeos opioides endógenos identificados. Posteriormente, a produção destes e de outros peptídeos foram demonstradas a partir da proteólise de precursores distintos (pró-enkefalinas, pró-dinorfina e pró-opiomelanocortina) dentro da via secretora, e caracterizados como naturais ligantes de receptores opioides que imitavam propriedades farmacológicas da morfina (DALE *et al.*, 2005b).

Neste aspecto, as cadeias α e β da hemoglobina são precursoras de vários peptídeos bioativos, como a hemopressina (GELMAN *et al.*, 2010), as hemorfinas e as neoquitorfinas, as quais interagem com receptores de opiáceos e receptores da

Oliveira, DM & Pelegrini, PB

angiotensina (DALE *et al.*, 2005a; GOMES *et al.*, 2009).

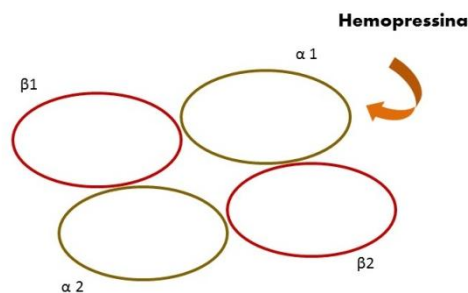
A hemopressina é um peptídeo composto por nove resíduos de aminoácidos (PVNFKFLSH), derivados da cadeia $\alpha 1$ (95-103) da hemoglobina de mamíferos, tais como humanos, ratos, bovinos e suínos. Entre essas espécies de mamíferos, a sequência do peptídeo difere apenas na posição 100 da cadeia $\alpha 1$ -globina (Figura 1) (FERRO, 2010; REDDY *et al.*, 2012). Esse peptídeo foi primeiramente identificado em cérebro de ratos, em 2003, pela bióloga Vanessa Rioli, na Universidade Federal de São Paulo, sendo inicialmente descrito por sua atividade hipotensora (RIOLI *et al.*, 2003). Posteriormente, um grupo de pesquisadores constatou também sua atividade analgésica, sendo antagonista de receptores canabinoides. Recentemente, em animais de laboratório, foi observado que, pela atividade antagonista desses receptores, ocorre também inibição da fome (FERRO, 2010).

Hemopressina: propriedades fisiológicas

A hemopressina apresenta efeitos *in vitro* semelhantes aos do medicamento sintético rimonabanto (HAMA & SAGEN, 2011), o qual é agonista inverso de CB1 e capaz de promover redução de peso em roedores e humanos (DODD *et al.*, 2013).

Figura 1. Estrutura simplificada do grupamento Heme da Hemoglobina. O grupamento Heme é composto por duas cadeias α

($\alpha 1$ e $\alpha 2$) e duas cadeias β ($\beta 1$ e $\beta 2$). Conforme demonstrado na figura, a Hemopressina localiza-se na cadeia $\alpha 1$.



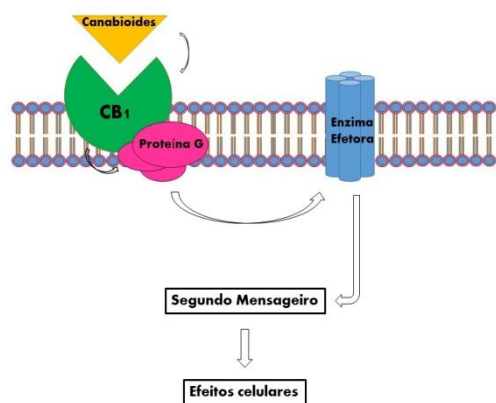
Os receptores CB1 e CB2 fazem parte do sistema endocanabinoide, o qual está associado a diversos processos biológicos, como apetite, memória, atividade imunológica, cognição, sensação de dor, respostas comportamentais (Figura 2). Sendo muitas fisiopatologias decorrentes de alterações desse sistema, como obesidade, dor neuropática, Alzheimer, Parkinson, Depressão e Inflamação, tornando-os alvos no desenvolvimento de novos fármacos (PACHER *et al.*, 2006, HEIMANN *et al.*, 2007, BOMAR & GALANDE, 2013). Encontrados principalmente no cérebro, os receptores CB1 promovem a inibição da liberação do transmissor. Já os receptores CB2 encontram-se em maior proporção nas células do sistema imunológico onde, dentre outras atividades, modulam a liberação de citocinas (PERTWEE, 2006).

Além desses receptores serem estratégicos no desenvolvimento terapêutico, há também uma grande demanda por novos analgésicos não opioides, uma vez que o seu uso prolongado proporciona efeitos colaterais que dificultam a adesão ao tratamento

Oliveira, DM & Pelegrini, PB

(AGARWAL *et al.*, 2007). A atividade agonista dos opioides nos receptores do Sistema Nervoso Central (SNC), pode desempenhar vários efeitos adversos, tais como: vômitos, náuseas, miose, euforia, sedação, depressão respiratória. Contudo, a ligação de opioides em receptores periféricos podem implicar em efeitos como retenção urinária, prisão de ventre e hipotensão (KUMAR *et al.*, 2014).

Figura 2. Desenho esquemático sobre mecanismo de ação do receptor CB1 após interação com canabinoides. Adaptado de MEYER E QUENZER (2005).



Neste aspecto, o estudo de moléculas que atuem nos receptores canabinóides tem sido pesquisadas como uma alternativa para o tratamento de dores crônicas. Portanto, o grande desafio é explorar os efeitos analgésicos dos opioides e canabinóides, de forma a reduzir seus efeitos colaterais (AGARWAL *et al.*, 2007). Neste sentido, a introdução de antagonistas seletivos do receptor de canabinóides torna-se uma estratégia terapêuticamente promissora (PACHER *et al.*, 2006).

Assim, a hemopressina é uma molécula interessante para estudos como potencial agente analgésico, hipotensor e saciador do apetite. Apesar das semelhanças de atividade com o rimonabanto, a geração, regulação e transporte da hemopressina ainda não está bem definida, sugerindo que seja gerada a partir da degradação da hemoglobina. Embora sua ação ainda não esteja elucidada, sabe-se que a hemopressina apresenta-se como substrato de três proteases (EP 24.15, EP24.16 e ECA), podendo estas, agirem na inativação ou degradação da hemopressina para eventual criação de peptídeos menores com atividades fisiológicas importantes (RIOLI *et al.*, 2003; BOMAR & GALANDE, 2013). Esse efeito ocorre com a maioria dos neuropeptídeos que são produzidos pela clivagem seletiva de precursores em locais específicos (GELMAN *et al.*, 2010).

Entretanto, em 2003, Rioli *et al.* constataram atividade hipotensora da hemopressina. Para isso, isolaram, sintetizaram e administraram a molécula em ratos anestesiados, sugerindo atividade vasoativa *in vivo*. Na avaliação desse mesmo peptídeo, Blais *et al.* (2005), analisaram *in vitro* e *in vivo* o potencial hipotensor e a metabolização da hemopressina pela enzima conversora de angiotensina (ECA). Neste estudo, estes parâmetros também foram analisados para a Bradicinina, onde constataram indiferença na ação hipotensora da hemopressina nas

Oliveira, DM & Pelegrini, PB

formas intravenosa e intra-arterial, administradas em ratos e coelhos.

Neste contexto, Dale *et al.* (2005a), avaliaram a atividade da hemopressina em ratos anestesiados, demonstrando que essa molécula é metabolizada *in vivo* e *in vitro* pela endopeptidase 24.15 (EP24.15), neurolisina (EP24.16) e ECA. Ademais, foi constatada a ação antinociceptiva da hemopressina na hiperalgesia inflamatória, por meio de um mecanismo independente de opioides, sugerindo importantes ações fisiológicas reguladoras deste peptídeo *in vivo* (DALE *et al.*, 2005a).

No mesmo ano, Dale *et al.* (2005b) examinaram a atividade da hemopressina na dor inflamatória induzida por carragenina e bradicinina, onde analisaram o seu efeito contra a hiperalgesia. Constataram também que não houve impedimento da ação do peptídeo pela naloxona, antagonista de opioide, demonstrando possível atividade analgésica da hemopressina a nível periférico, independente da ativação de receptor opioide.

Em 2006, Lipton *et al.* administraram em ratos, a forma recombinante da hemopressina via intravenosa, constatando a redução da pressão arterial sistêmica, demonstrando ser possivelmente induzida pela liberação de óxido nítrico. No ano seguinte, Heimann *et al.* (2007) isolaram a hemopressina de extratos de cérebro de rato e avaliaram o sistema endocanabinoide. Por meio desse

trabalho, observaram a ligação seletiva da hemopressina ao receptor CB1, relatando atividade de agonista inverso. Além disso, analisaram o efeito antinociceptivo do peptídeo em ratos, onde foram avaliados diferentes métodos de dor pela pressão executada na pata dos animais. Esse experimento possibilitou observar o potencial analgésico do peptídeo sob as vias de administração oral, intraplantar e intratecal, confirmando eficiência em todos esses.

Outros trabalhos também confirmaram a atividade analgésica da hemopressina em ratos. Zhou *et al.* (2012) também observaram a ação antagonista do peptídeo sob diferentes concentrações via intracerebroventricular. Nesse estudo, avaliaram o efeito analgésico sob hiperalgesia induzida pela endoquinina A/B e endoquinina C/D no nível supra-espinhal.

Ademais, outras funções para a hemopressina foram sendo descobertas. Dodd *et al.* (2010), relataram uma diminuição da ingestão de alimentos no período noturno e atenuação do apetite na realimentação em ratos e camundongos, após a administração intracerebroventricular e sistêmica de hemopressina. Além da perda de apetite, nenhum efeito colateral nos ratos e camundongos foi observado, indicando o potencial uso da hemopressina em tratamentos de emagrecimento.

Oliveira, DM & Pelegrini, PB

Recentemente, uma atividade diferenciada da hemopressina foi observada por Xapelliet *al.* (2014), em culturas de células estaminais, progenitoras neurais de ratos neonatos. Foi observada uma diferenciação oligodendrocítica e maturação dessas células com o auxílio da hemopressina, sugerindo estudos posteriores para possível aplicação dessa molécula na prevenção e tratamento de doenças desmielinizantes, tais como esclerose múltipla e neurite óptica.

Relevância terapêutica da Hemopressina

O potencial farmacológico da hemopressina demonstrado em testes pré-clínicos, tem sugerido resultados promissores para análises mais detalhadas para sua aplicação terapêutica. Além disso, como esse peptídeo apresenta atividade antagonista seletiva aos receptores canabinoides CB1, alvo ideal no desenvolvimento de novos fármacos, é capaz de evitar diversos efeitos colaterais perceptíveis em determinados medicamentos, como os opioides (RIOLI *et al.*, 2003; BLAIS *et al.*, 2005; AGARWAL *et al.*, 2007; DODD *et al.*, 2010; ZHOU *et al.*, 2012).

Outro exemplo de medicamento que reforça essa busca por fármacos antagonistas aos receptores CB1 é o rimonabanto, agonista inverso desse receptor. Esse composto foi retirado do mercado pela Agência Européia de Medicina devido aos seus severos efeitos

colaterais em uso prolongado, tais como incidência de ansiedade, depressão e ação suicida (DODD *et al.*, 2013).

Ainda, para reforçar outras vantagens, a produção e comercialização de biofármacos tem se elevado consideravelmente, possibilitando o tratamento de muitas doenças (CARREIRA *et al.*, 2013). Considerando os efeitos constatados da hemopressina, esse peptídeo poderá ser utilizado no tratamento e controle de problemas como hipertensão, obesidade e dor, tão frequentes no Brasil (Tabela 1) (LESSA, 2001; PINHEIRO *et al.*, 2004; CALIL & PIMENTA, 2005).

Tabela 1. Locais de ação do receptor CB1 e os efeitos do seu bloqueio no organismo. Adaptado de Medscape Multispecialty (2014).

Local de Ação	Mecanismos	Aplicações Clínicas
Hipotálamo	Diminuição do apetite	Diminuição do Peso corporal Obesidade Abdominal
Tecido Adiposo	Aumento da Adiponectina Diminuição da Lipogênese	Dislipidemias Resistência a insulina
Músculo	Aumento da captação de glicose	Resistência a insulina
Fígado	Diminuição da Lipogênese Diminuição da síntese de ácidos graxos	Dislipidemias Resistência a insulina

Conclusão

A hemopressina tem demonstrado ser altamente promissora como molécula farmacoterapêutica em problemas de saúde como obesidade, hipertensão, sensação de dor e doenças desmielinizantes. Como esses problemas estão associados a disfunções dos receptores CB1, também responsáveis por outras patologias, tais como Diabetes, Parkinson e Alzheimer, e pelo fato da hemopressina ser um antagonista desse

Oliveira, DM & Pelegrini, PB

receptor, seu uso também pode ser estendido para o tratamento dessas doenças. Além de seu potencial constatado, a hemopressina tem impressionado também pela ausência de efeitos colaterais, parâmetro importante de um fármaco, por ser decisivo na adesão medicamentosa no tratamento. Portanto, essa molécula, além do alto potencial de utilização como biofármaco, apresenta grande interesse para produção nacional, visto o apoio demonstrado pela Políticas de Incentivo à Indústria brasileira, biotecnologia e inovação.

Referências bibliográficas

- Agarwal N, Pacher P, Tegeder I, Amaya F, Constantin CE, Brenner GJ, Rubino T, Michalski CW, Marsicano G, Monory K, Mackie K, Marian C, Batkai S, Parolaro D, Fischer M J, Reeh P, Kunos G, Kress M, Lutz B, Woolf CJ, Kuner R. Cannabinoids mediate analgesia largely via peripheral type 1 cannabinoid receptors in nociceptors. *Nat Neurosci.* 10(7): 870–879, 2007.
- Blais PA, Côté J, Morin J, Larouche A, Gendron G, Fortier A, Regoli D, Neugebauer, W, Gobeil Jr F. Hypotensive effects of hemopressin and bradykinin in rabbits, rats and mice, A comparative study. *Peptides.* 26, 1317–1322, 2005.
- Bomar MG, Galande AK. Modulation of the cannabinoid receptors by hemopressin peptides. *Life Sciences.* 92, 520–524, 2013.
- Calil A M, Pimenta CAM. Intensidade da dor e adequação de analgesia. *Revista Latino-americana Enfermagem.* 13(5):692-699, 2005.
- Carias CM, Vieira FS, Giordano CV, Zucchi P. Medicamentos de dispensação excepcional: histórico e gastos do Ministério da Saúde do Brasil. *Rev Saúde Pública.* 45(2):233-40, 2011.
- Carreira ACO, Levin G, Coelho TM, Belchior GGB, Sogayar MC. Biofármacos: Sua importância e as técnicas utilizadas em sua produção. *Genética na Escola.* Vol. 8, nº 2, 2013.
- Dale C S, Pagano RL, Rioli V. Hemopressin: a novel bioactive peptide derived from the α -chain of hemoglobin. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* Vol. 100, 105-106, 2005. (a)
- Dale CS, Pagano RL, Rioli V, Hyslop S, Giorgi R, Ferro ES. Antinociceptive action of hemopressin in experimental hyperalgesia. *Peptides* 26, 431–436, 2005. (b)
- Dodd GT, Mancini G, Lutz B, Luckman SM. The Peptide Hemopressin Acts through CB1 Cannabinoid Receptors to Reduce Food Intake in Rats and Mice. *The Journal of Neuroscience.* 30 (21), 7369–7376, 2010.
- Dodd G T, Worth AA, Duncan J, Hodkinson DJ, Srivastava RK, Lutz B, Williams SR, Luckman SM. Central functional response to the novel peptide cannabinoid, hemopressin. *Neuropharmacology.* 71, 27-36, 2013.
- Fardelone LC, Branchi BA. O setor de biofármacos e as oportunidades para o Brasil. *Revista da FAE.* v.9, n.2, .29-38, 2006.
- Ferro ES. Biotecnologia translacional: hemopressina e outros peptídeos

Oliveira, DM & Pelegrini, PB

intracelulares. *Estudos avançados*. 24 (70), 2010.

Gelman JS, Sironi J, Castro LM, Ferro ES, Fricker LD. Hemopressins and other hemoglobin derived peptides in mouse brain: comparison between brain, blood, and heart peptidome and regulation in Cpe^{fat/fat} mice. *Journal of Neurochemistry*. 113, 871-880, 2010.

Gomes I, Grushko JS, Golebiewska U, Hoogendoorn S, Gupta A, Heimann AS, Ferro, ES, Scarlata S, Fricker LD, Devi, LA. Novel endogenous peptide agonists of cannabinoid receptors. *The FASEB Journal*. Vol. 23, 3020-3029, 2009.

Hama A, Sagen J. Activation of spinal and supraspinal cannabinoid-1 receptors leads to antinociception in a rat model of neuropathic spinal cord injury pain. *Brain Research*. 44-54, 2011.

Heimann AS, Gomes I, Dale CS, Pagano RL, Gupta A, Souza LL, Luchessi AD, Castro LM, Giorgi R, Rioli V, Ferro ES, Devi LA. Hemopressin is an inverse agonist of CB1 cannabinoid receptors. *PNAS*. Vol. 104 ,nº 51, 20588–20593, 2007.

Kumar L, Barker C, Emmanuel A. Opioid-Induced Constipation: Pathophysiology, Clinical Consequences, and Management. *Gastroenterology Research and Practice*. 2014.

Lessa I. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil. *Rev Bras Hipertens*. Vol 8,(4), 2001.

Lipton H, Lin B, Gumusel B, Witriol N, Wasserman A, Knight M. Hemopressin, a hemoglobin fragment, dilates the rat systemic

vascular bed through release of nitric oxide. *Peptides*, 27, 2284 – 2288, 2006.

Margonato FB. As atribuições do farmacêutico na política nacional de medicamentos. *Infarma*. V.18, nº 3/4, 2006.

MEDSCAPE MULTISPACIALTY. Managing Cardiometabolic Risk: Will new approaches improve Success? What is the potential role of CB1 receptor blockade in glucose and lipid management? Faculty and Disclosures. Disponível em: http://www.medscape.org/viewarticle/541271_4. Acesso em 01 de julho de 2014.

Medeiros MGF, Carneiro SMP, Diniz FM. Plantas como potenciais biorreatores na produção de vacinas e fármacos. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária. Embrapa Meio-Norte, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Teresina, PI. 28 p. 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portal da saúde. Componentes especializados da assistência farmacêutica, 2012. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto?idtxt=34025&janela=1> . Acesso em: 07 de jul de 2014.

Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev*. 58(3): 389–462, 2006.

Pertwee RG. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview. *International Journal of Obesity*. 30, S13–S18, 2006.

Pinheiro ARO, Freitas SFT, Corso ACT. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. *Revista de Nutrição*. 17(4):523-533, 2004.

Oliveira, DM & Pelegrini, PB

Reddy PA, Jones ST, Lewin AH, Carroll FI. Synthesis of hemopressin peptides by classical solution phase fragment condensation. *International journal of peptides*. 2012.

Rioli V, Gozzo FC, Heimann AS, Linardi A, KriegerJE, Shida C, Almeida PC, Hyslop S, Eberlin MN, Ferroa ES. Novel Natural Peptide Substrates for Endopeptidase 24.15, Neurolysin, and Angiotensin-converting Enzyme. *The Journal of Biological Chemistry*. vol. 278, No. 10,, 8547–8555, 2003.

Torres T, Filipe P, Selores M. Impacto dos biossimilares no tratamento da psoríase. *Revista Científica da Ordem dos Médicos*. 26(6):646-648. 2013.

Vieira FS. Assistência farmacêutica no sistema público de saúde no Brasil. *Rev Panam Salud Publica*.27(2):149–56.2010.

Xapelli S, Agasse F, Grade S, Bernardino L, Ribeiro F, Schitine C, Heimann A, Ferro E, Sebastião AM, Reis RAM, Malva JO. Modulation of subventricular zone oligodendrogenesis: arole for hemopressin? *Frontiers in Cellular Neuroscience*. vol. 8, 2014.

Zhou L, Jin Q, Yang, Y, Liu Z, Li X, Dong S, Zhao L. Effects of endokinin A/B and endokinin C/D on the antinociception properties of hemopressin in mice. *Peptides*. 38, 70-80, 2011.