

Indometacina

Uma Visão Bioquímica

Amanda Cristina Moço
Marlon Marcio Ferreira Urata
Renato Massaharu Hassunuma
Patrícia Carvalho Garcia
Michele Janegitz Acorci-Valério
Marjorie de Assis Golim
Sandra Heloísa Nunes Messias

Indometacina

Uma Visão Bioquímica



Amanda Cristina Moço

Aluna do Curso de Biomedicina da
Universidade Paulista - UNIP, Câmpus Bauru

Farm. Marlon Marcio Ferreira Urata

Farmacêutico

Prof. Dr. Renato Massaharu Hassunuma

Professor Titular do Curso de Biomedicina da
Universidade Paulista - UNIP, Câmpus Bauru

Prof.ª Dr.ª Patrícia Carvalho Garcia

Coordenadora Auxiliar do Curso de Biomedicina da
Universidade Paulista - UNIP, Câmpus Bauru

Prof.ª Dr.ª Michele Janegitz Acorci-Valério

Professora Titular do Curso de Biomedicina da
Universidade Paulista - UNIP, Câmpus Bauru

Prof.ª Dr.ª Marjorie de Assis Golim

Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - UNESP
Câmpus Botucatu

Sandra Heloísa Nunes Messias

Coordenadora Geral do Curso de Biomedicina da
Universidade Paulista - UNIP

1ª. Edição / 2023
Bauru, SP

canal6 editora

© Renato Massaharu Hassunuma.

Conselho Editorial:

BIOMÉDICA ESP.^A EMILY THALIA TEIXEIRA DA SILVA

Especialização em Inovações Diagnósticas e Terapêuticas: Biologia Molecular pela Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - UNESP, Câmpus Botucatu.

ENF. ESP. FÁBIO APARECIDO DA SILVA

Especialista em Enfermagem em UTI Neonatal, Ginecologia e Obstetrícia pela Faculdade de São Marcos – FACSM

Design:

Amanda Cristina Moço e Renato Massaharu Hassunuma.

Catálogo na Publicação (CIP)
(BENITEZ Catalogação Ass. Editorial, MS, Brasil)

174 Indometacina : uma visão bioquímica [livro eletrônico] / Amanda Cristina Moço...[et al]. – 1.ed. – Bauru, SP : Canal 6 Editora, 2023. PDF.

Outros autores : Marlon Marcio Ferreira Urata, Renato Massaharu Hassunuma, Patrícia Carvalho Garcia, Michele Janegitz Acorci-Valério, Marjorie de Assis Golim, Sandra Heloísa Nunes Messias.

Bibliografia.

ISBN 978-85-7917-593-0

DOI 10.52050/9788579175930

1. Bioinformática. 2. Bioquímica. 3. Farmacologia. I. Moço, Amanda Cristina. II. Urata, Marlon Marcio Ferreira. III. Hassunuma, Renato Massaharu. IV. Garcia, Patrícia Carvalho. V. Acorci-Valério, Michele Janegitz. VI. Golim, Marjorie de Assis. VII. Messias, Sandra Heloísa Nunes.

01-2023/06

CDD: 572.07

Índice para catálogo sistemático:

1. Indometacina : Farmacologia : Bioquímica 572.07

Bibliotecária : Aline Grazielle Benitez CRB-1/3129

Agradecimentos

Agradecemos as valiosas contribuições na revisão deste material realizadas pela **Biomédica Esp.^a Emily Thalia Teixeira da Silva e Enf. Esp. Fábio Aparecido da Silva.**

*Amanda Cristina Moço,
Farm. Marlon Marcio Ferreira Urata,
Prof. Dr. Renato Massaharu Hassunuma,
Prof.^a Dr.^a Patrícia Carvalho Garcia,
Prof.^a Dr.^a Michele Janegitz Acorci-Valério,
Prof.^a Dr.^a Marjorie de Assis Golim e
Prof.^a Dr.^a Sandra Heloísa Nunes Messias.*

Apresentação

Este livro é parte dos resultados do Projeto de Iniciação Científica **Inibição da ciclo-oxigenase-2 pelo diclofenaco e indometacina: estudo bioquímico comparativo e publicação de dois livros digitais**, desenvolvido pelas alunas **Amanda Cristina Moço e Grazieli Cristina Ramiro** do Curso de Biomedicina da Universidade Paulista - UNIP, Câmpus Bauru, sob orientação do **Prof. Dr. Renato Massaharu Hassunuma**, professor titular do Curso de Biomedicina da UNIP – Bauru.

Esta obra também é uma produção científica do **GP15 - Grupo de Pesquisa em Informática em Saúde**. Para mais informações sobre esta publicação e outras do GP15, acesse o Diretório dos Grupos de Pesquisa no Brasil Lattes/CNPq, disponível no *link*: <http://dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/5285181734512763>.

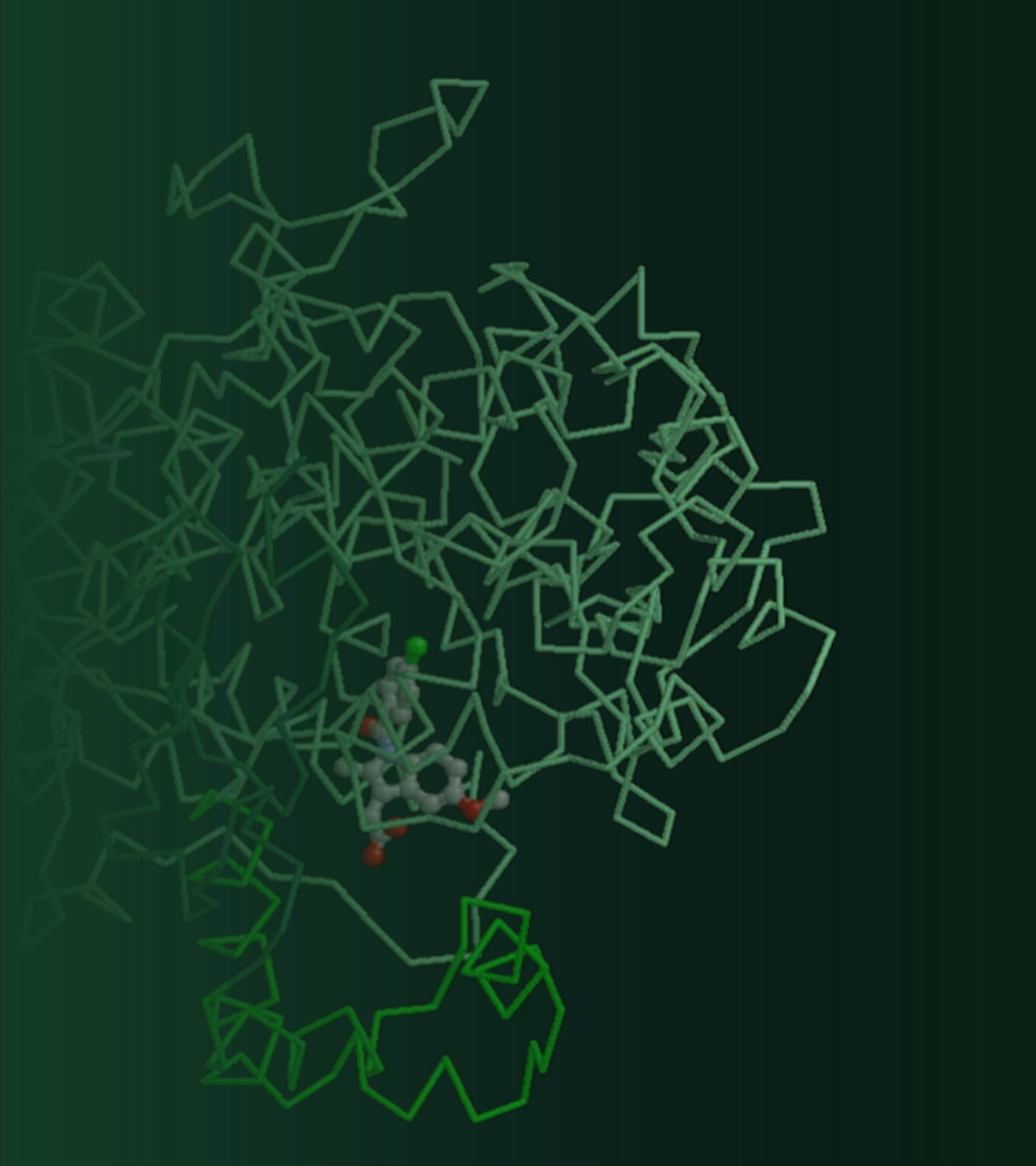
*Amanda Cristina Moço,
Farm. Marlon Marcio Ferreira Urata,
Prof. Dr. Renato Massaharu Hassunuma,
Prof.^a Dr.^a Patrícia Carvalho Garcia,
Prof.^a Dr.^a Michele Janegitz Acorci-Valério,
Prof.^a Dr.^a Marjorie de Assis Golim e
Prof.^a Dr.^a Sandra Heloísa Nunes Messias.*

Sumário

1. Ciclo-oxigenase-2	08
2. Estrutura química da ciclo-oxigenase-2	09
3. Indometacina	10
4. Estrutura química da indometacina	11
5. Ligação da indometacina com ciclo-oxigenase-2	12
6. Ligação do átomo de cloro do grupo 4-clorobenzoil com a ciclo-oxigenase-2	13
7. Ligações do benzeno do grupo 4-clorobenzoil com a ciclo-oxigenase-2	14
8. Ligações do átomo de oxigênio do grupo 4-clorobenzoil com a ciclo-oxigenase-2	15
9. Ligações do grupo indol do grupo metilindol com a ciclo-oxigenase-2	16
10. Ligações do grupo carboxila do grupo ácido etanoico com a ciclo-oxigenase-2	17
11. <i>Scripts</i> desenvolvidos	18
Créditos das figuras	25
Referências	27

Indometacina

Uma Visão Bioquímica



1. Ciclo-oxigenase-2

A **ciclo-oxigenase-2 (COX-2)**, também conhecida como prostaglandina H₂-sintetase-2 corresponde a uma das outras três isoformas principais: **COX-1 e COX-3** (Chandrasekharan, Dai, Roos, Evanson, Tomsik, Elton et al., 2002).

A produção da **COX-2** ocorre principalmente em locais onde existe um processo inflamatório (Fiorucci, Antonelli, 2001), e a sua produção pode ser estimulada por fatores de crescimento como: interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral- α (TNF)- α , lipopolissacarídeos, fator de crescimento transformador- β (TGF- β), fator de crescimento epidérmico (EGF), fator derivado de plaquetas (PDGF) e fator de crescimento fibroblástico (FGF).

A COX-2 catalisa a síntese de prostaglandinas e tromboxanos, que são importantes mediadores inflamatórios (Fiorucci, Antonelli, 2001; Stack, DuBois, 2001). Por este motivo, a COX-2 é alvo de diversos fármacos anti-inflamatórios (Figura 1).



Figura 1 - Anti-inflamatórios.

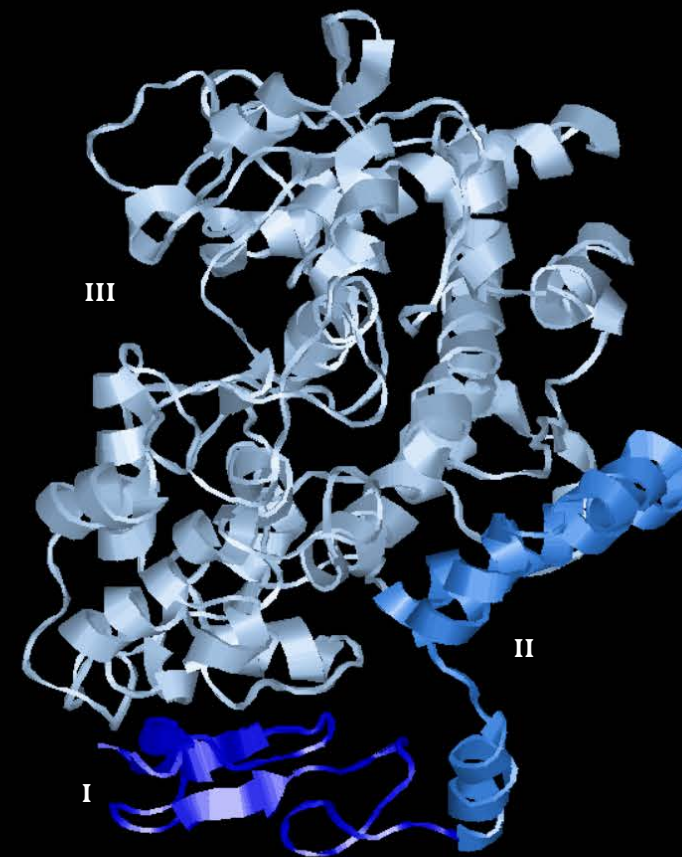
2. Estrutura química da ciclo-oxigenase-2

A Figura 2 apresenta a estrutura de um dos monômeros da **ciclo-oxigenase-2 (COX-2)** de camundongo (*Mus musculus*), desenvolvida a partir do arquivo 5COX.pdb. A COX-2 é uma enzima homodimérica, sendo que cada monômero é formado por 25 alfa-hélices, sete 3_{10} hélices e quatro folhas beta (Cyclooxygenase, 2019), organizados em:

- (I) Um domínio amino-terminal semelhante ao fator de crescimento epidérmico (EGF), formado por duas fitas beta e uma alfa-hélice;
- (II) Um domínio de ligação à membrana: composto por 4 alfa-hélices anfipáticas;
- (III) Um domínio carboxi-terminal: que corresponde à maior parte do monômero, sendo formado por 20 alfa-hélices, e duas fitas beta (Cyclooxygenase, 2019, Kurumbail, Stevens, Gierse, McDonald, Stegeman, Pak, 1996).

Além disso, existem cinco ligações dissulfeto mantendo os dois monômeros unidos formando a enzima.

O *script* produzido para a Figura 2 está apresentado no Capítulo 11 - *Scripts* desenvolvidos.



Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Domínio amino-terminal	Azul	
Domínio de ligação à membrana	Azul celeste	
Domínio carboxi-terminal	Azul matiz	

Figura 2 - Estrutura química da ciclo-oxigenase-2.

3. Indometacina

A **indometacina** é um fármaco do grupo dos anti-inflamatórios não esteroidais derivados do ácido indolacético (Lucas, 2016).

Sua ação anti-inflamatória decorre da inibição reversível da enzima **ciclo-oxigenase-2 (COX-2)**, interrompendo a conversão de ácido araquidônico em prostaglandinas e tromboxanos, os quais são importantes mediadores inflamatórios (Stack, DuBois, 2001).

Este medicamento é administrado principalmente por via oral ou supositório retal. Devido às suas propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas, é indicado no tratamento de dores agudas, condições inflamatórias como dores pós-operatórias, dores de origem dentária, cólicas menstruais, dores associadas a doenças reumáticas (Nalamachu, Wortmann, 2014). A indometacina também é utilizada no tratamento de enxaquecas, especialmente nas cefaleias indometacina-responsivas, que são um grupo heterogêneo de doenças que respondem completa ou parcialmente ao tratamento com a indometacina (Bordini, Bordini, Woldeamanuel, Rapoport, 2016).

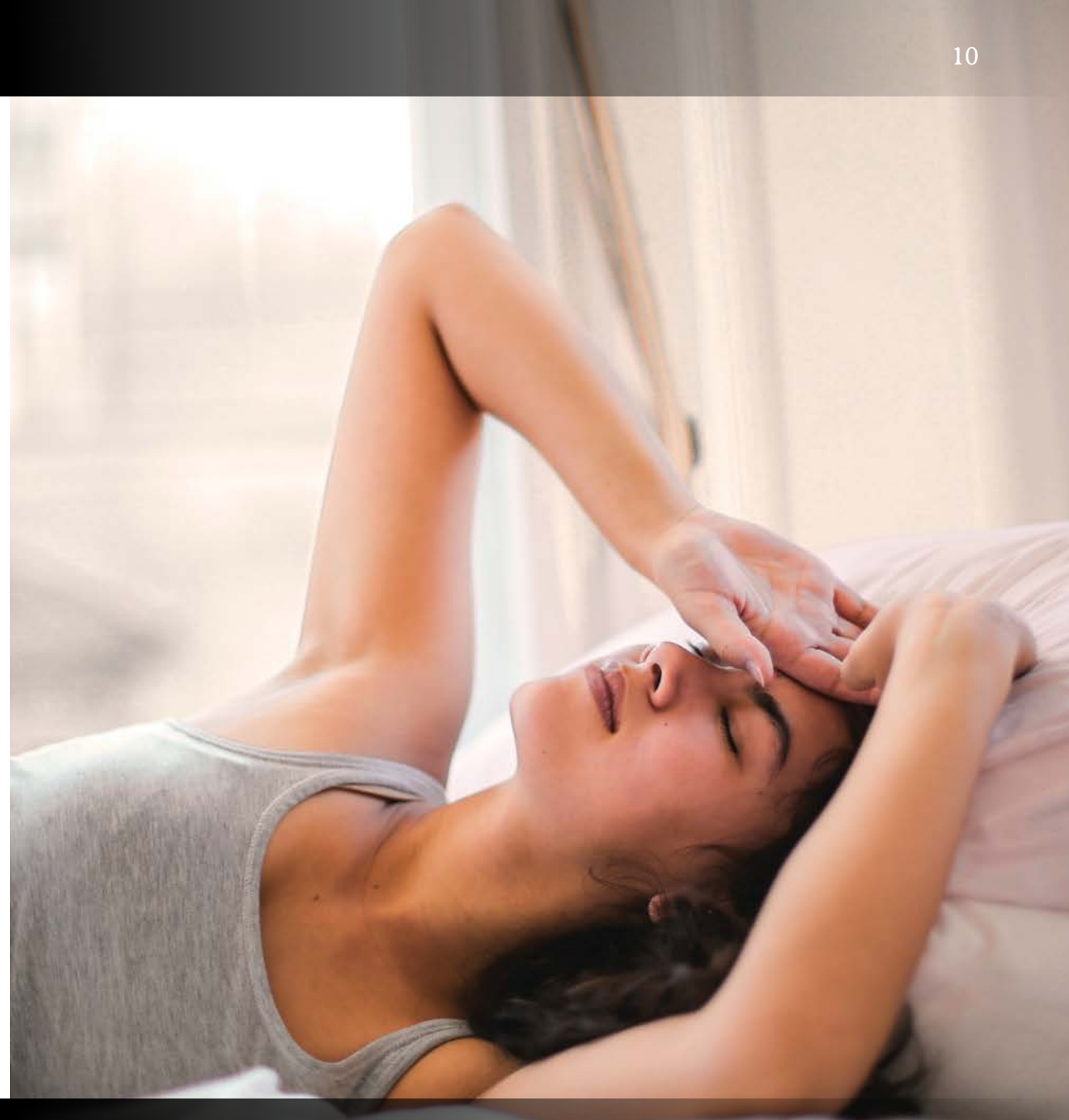


Figura 3 - A indometacina pode ser usada em casos de cefaleia indometacina-responsiva.

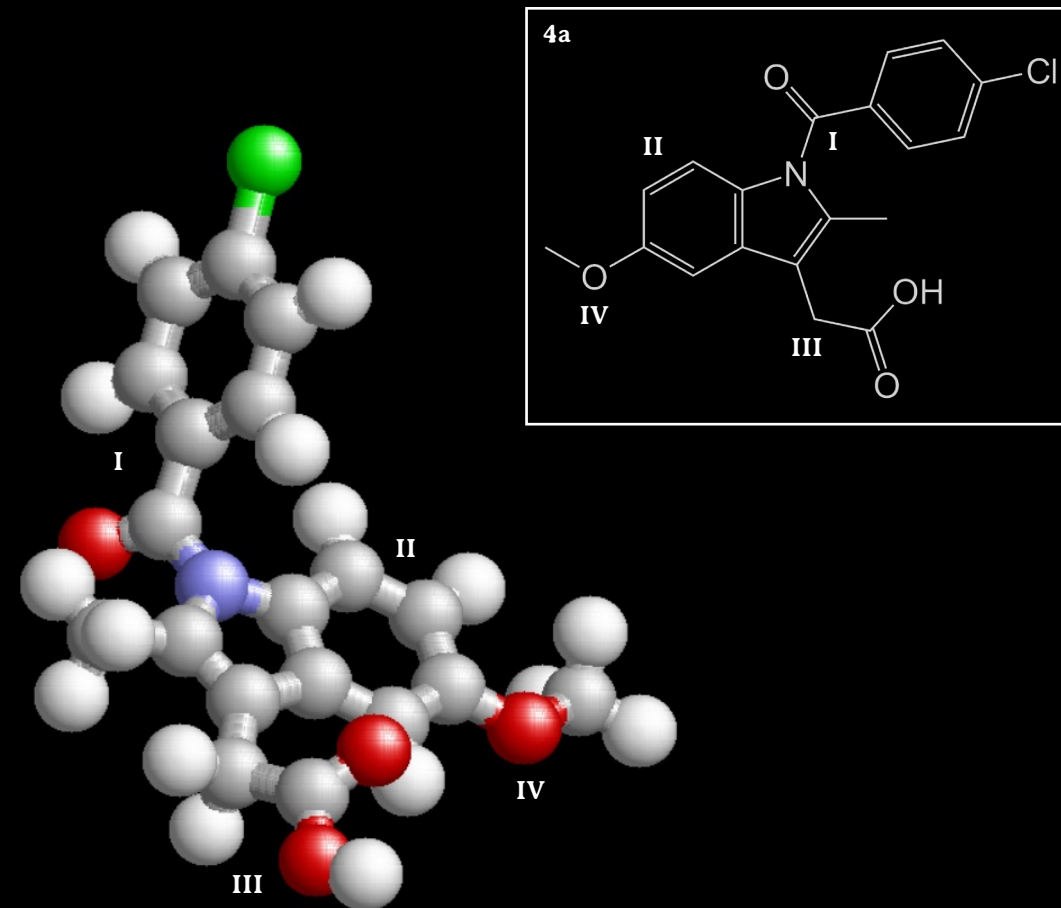
4. Estrutura química da indometacina

Na Figura 4, observa-se a estrutura tridimensional da indometacina, obtida a partir de um *script* desenvolvido para o programa computacional *RasMol*, utilizando o arquivo IMN.cif.

Nesta figura, pode-se observar que a indometacina é estruturalmente dividida em quatro regiões principais:

- (I) Um grupo 4-clorobenzoil (C_7H_4ClO), contendo um átomo de cloro;
- (II) Um grupo metilindol (C_9H_6N), contendo dois anéis e um grupo metil (CH_3);
- (III) Um grupo ácido etanoico ou ácido acético (CH_2COOH), contendo um grupo carboxila ($COOH$);
- (IV) Um grupo metoxilo ($O-CH_3$) (Kistenmacher, Marsh, 1972).

O *script* produzido para a Figura 4 está apresentado no Capítulo 11 - *Scripts* desenvolvidos. O quadro abaixo da figura apresenta a cor de cada átomo que compõe a indometacina.



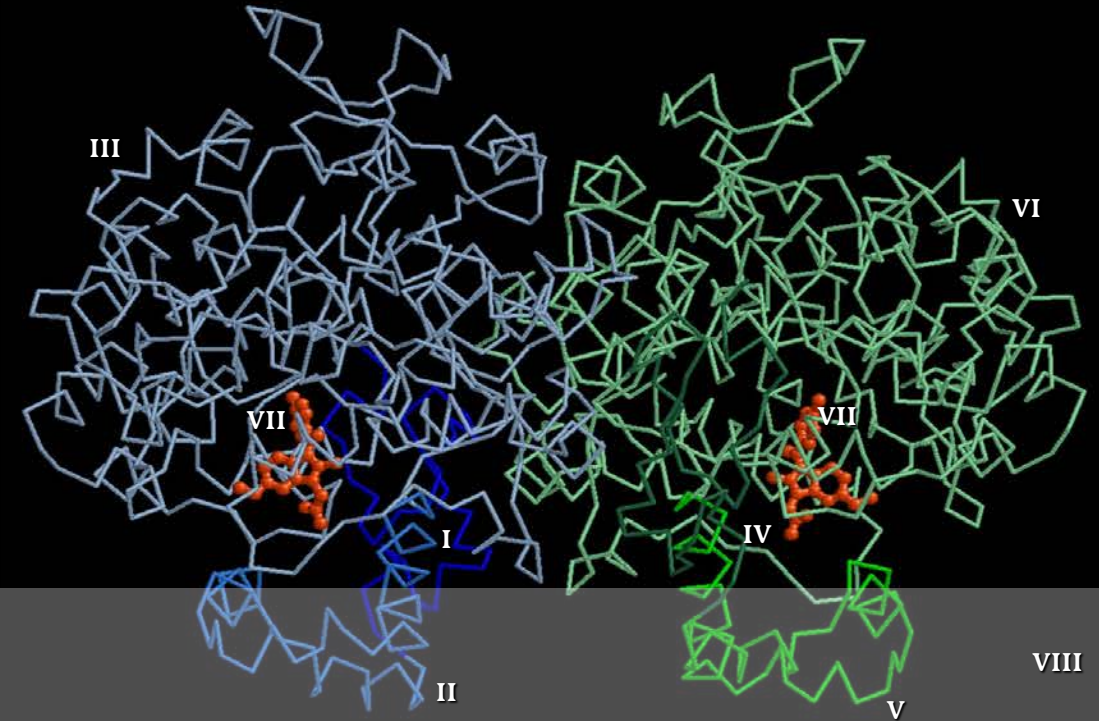
Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Átomo de carbono	Cinza claro	
Átomo de oxigênio	Vermelho	
Átomo de nitrogênio	Azul celeste	
Átomo de hidrogênio	Branco	
Átomo de cloro	Verde	

Figura 4 - Estrutura química da indometacina.

5. Ligação da indometacina com a ciclo-oxigenase-2

Na Figura 5, observa-se a ligação da indometacina com a ciclo-oxigenase-2 (COX-2) de camundongo (*Mus musculus*), obtida a partir do arquivo 4COX.pdb. Observe a estrutura dimérica da COX-2 representada no modo *backbone 50*. A cadeia A é formada pelo domínio amino-terminal semelhante ao fator de crescimento epidérmico (EGF) (indicado por I em azul), domínio de ligação à membrana (II em azul celeste) e domínio carboxi-terminal (III em azul matiz). Estes mesmos domínios da cadeia B estão indicados, respectivamente, em IV em verde azulado, V em verde e VI em verde matiz. Os monômeros estão posicionados inversamente, sendo que o domínio amino-terminal da cadeia A está voltado para trás da molécula, enquanto o domínio amino-terminal da cadeia B está voltado para frente. Duas moléculas de indometacina (VII em vermelho alaranjado) estão ligadas aos sítios ativos de cada monômero. A faixa indicada por VIII representa a membrana plasmática do retículo endoplasmático, onde os domínios de ligação à membrana estão ancorados (Goodsell, 2001).

O *script* produzido para a Figura 5 está apresentado no Capítulo 11 - *Scripts* desenvolvidos.



Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Cadeia A		
Domínio amino-terminal	Azul	
Domínio de ligação à membrana	Azul celeste	
Domínio carboxi-terminal	Azul matiz	
Cadeia B		
Domínio amino-terminal	Verde azulado	
Domínio de ligação à membrana	Verde	
Domínio carboxi-terminal	Verde matiz	
Indometacina	Vermelho alaranjado	

Figura 5 - Ligação da indometacina com a ciclo-oxigenase-2.

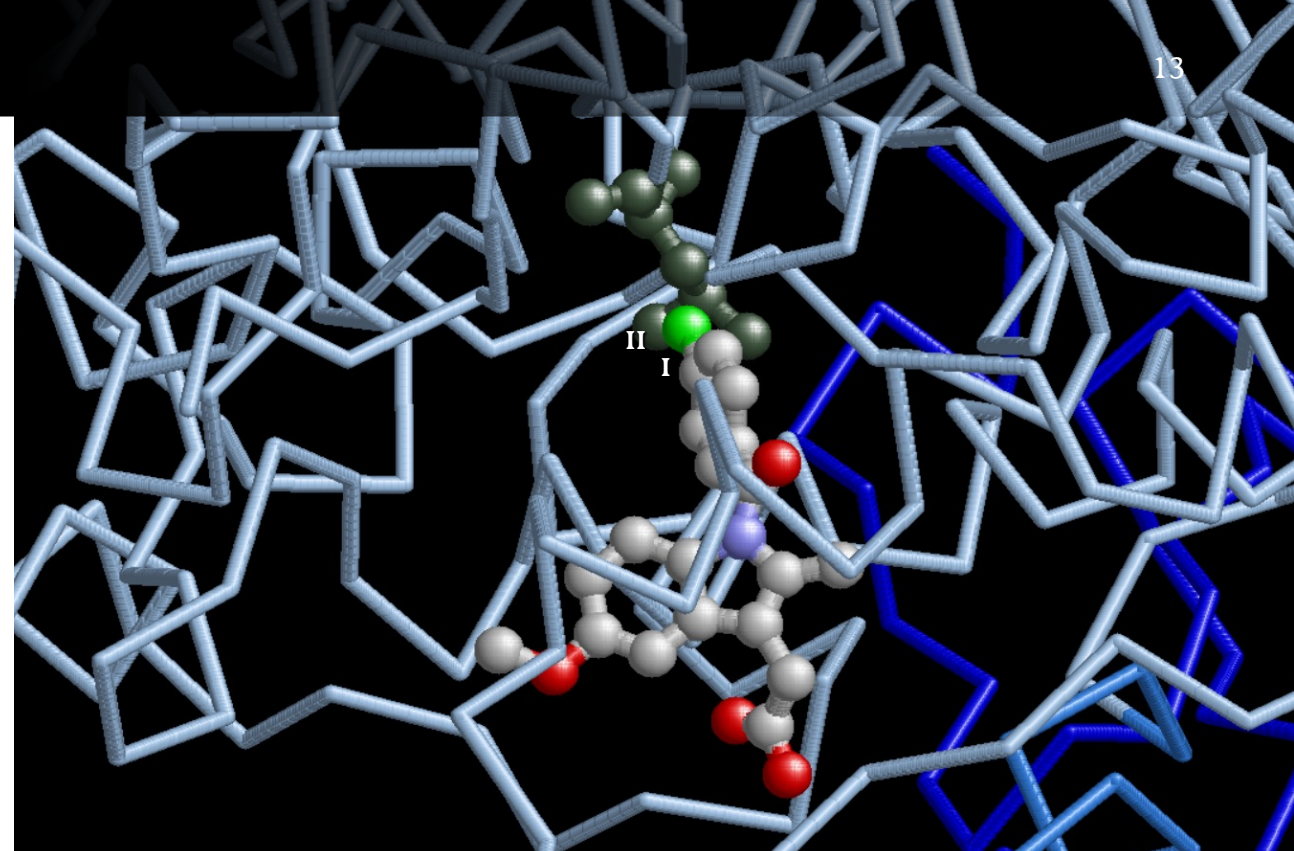
6. Ligação do átomo de cloro do grupo 4-clorobenzoil com a ciclo-oxigenase-2

Na Figura 6, observa-se a ligação do átomo de cloro do grupo 4-clorobenzoil com a ciclo-oxigenase-2 (COX-2) de camundongo (*Mus musculus*), obtida a partir do arquivo 4COX.pdb.

Nesta figura, é possível observar a indometacina representada no modo bolas e varetas (por meio da combinação dos comandos *spacefill 150* e *wireframe 75*) e no padrão de cores CPK. A ciclo-oxigenase-2 está representada no modo *backbone 50*.

Observe a ligação do átomo de cloro (I em verde) do grupo 4-clorobenzoil com o resíduo de leucina 384 (representado no modo bolas e varetas, por meio da combinação dos comandos *spacefill 150* e *wireframe 75* e padrão de cores *shapely*, sendo apontado por II em verde oliva) localizado no sítio ativo da ciclo-oxigenase-2 (Kurumbail, Stevens, Gierse, McDonald, Stegeman, Pak et al., 1996).

O *script* produzido para a Figura 6 está apresentado no Capítulo 11 - *Scripts* desenvolvidos.





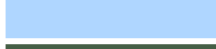

Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Cadeia A		
Domínio amino-terminal	Azul	
Domínio de ligação à membrana	Azul celeste	
Domínio carboxi-terminal	Azul matiz	
Leucina 384	Verde oliva	
Indometacina	CPK	Ver Figura 4

Figura 6 - Ligação do átomo de cloro do grupo 4-clorobenzoil com a ciclo-oxigenase-2.

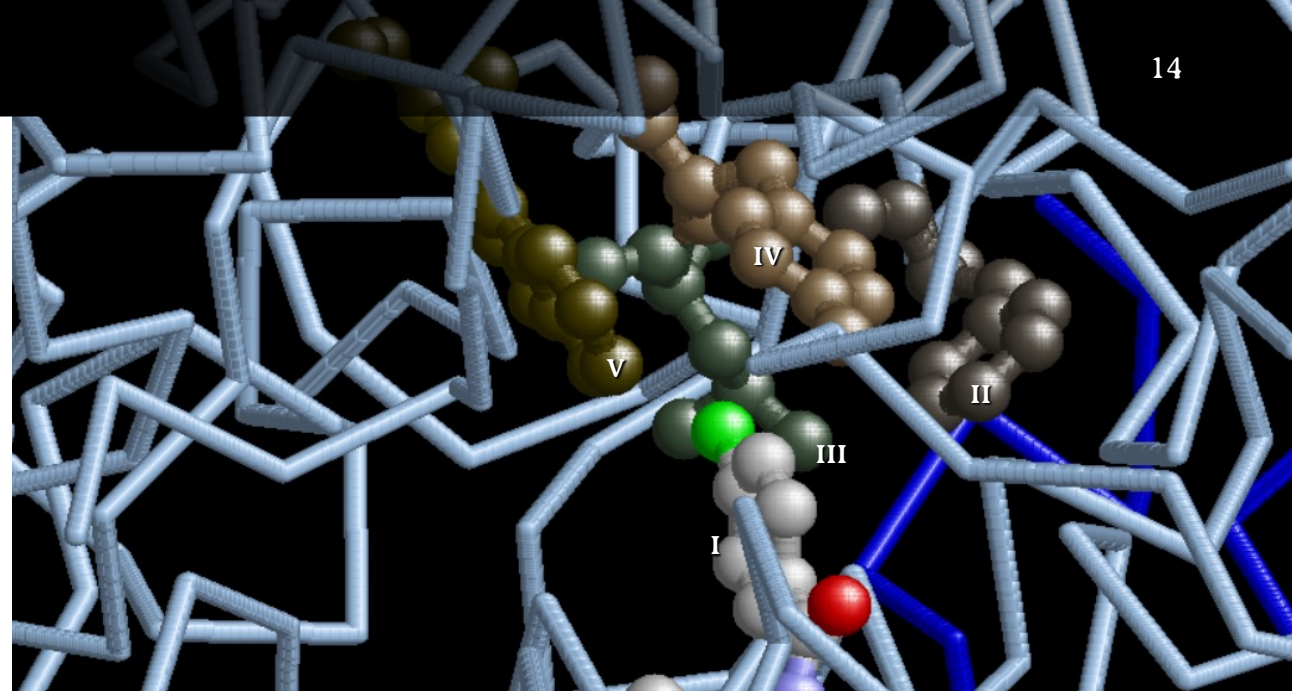
7. Ligações do benzeno do grupo 4-clorobenzoil com a ciclo-oxigenase-2

Na Figura 7, observa-se a ligação do benzeno do grupo 4-clorobenzoil com a ciclo-oxigenase-2 (COX-2) de camundongo (*Mus musculus*), obtida a partir do arquivo 4COX.pdb.

Nesta figura, observa-se a indometacina representada no modo bolas e varetas (por meio da combinação dos comandos *spacefill 150* e *wireframe 75*) e no padrão de cores CPK. A ciclo-oxigenase-2 está representada no modo *backbone 50*.

O anel de benzeno (indicado por I na Figura 7) do grupo 4-clorobenzoil estabilizado por meio de interações hidrofóbicas com os seguintes resíduos de aminoácidos representados no modo bolas e varetas (por meio da combinação dos comandos *spacefill 150* e *wireframe 75*) e padrão de cores *shapely*: fenilalanina 381 (II em cinza escuro), leucina 384 (III em verde oliva), tirosina 385 (IV em marrom médio) e triptofano 387 (V em marrom oliva) da ciclo-oxigenase-2 (Kurumbail, Stevens, Gierse, McDonald, Stegeman, Pak et al., 1996).

O *script* produzido para a Figura 7 está apresentado no Capítulo 11 - *Scripts* desenvolvidos.




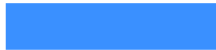
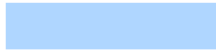




Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Cadeia A		
Domínio amino-terminal	Azul	
Domínio de ligação à membrana	Azul celeste	
Domínio carboxi-terminal	Azul matiz	
Fenilalanina 381	Cinza escuro	
Leucina 384	Verde oliva	
Tirosina 385	Marrom médio	
Triptofano 387	Marrom oliva	
Indometacina	CPK	Ver Figura 4

Figura 7 - Ligações do benzeno do grupo 4-clorobenzoil com a ciclo-oxigenase-2.

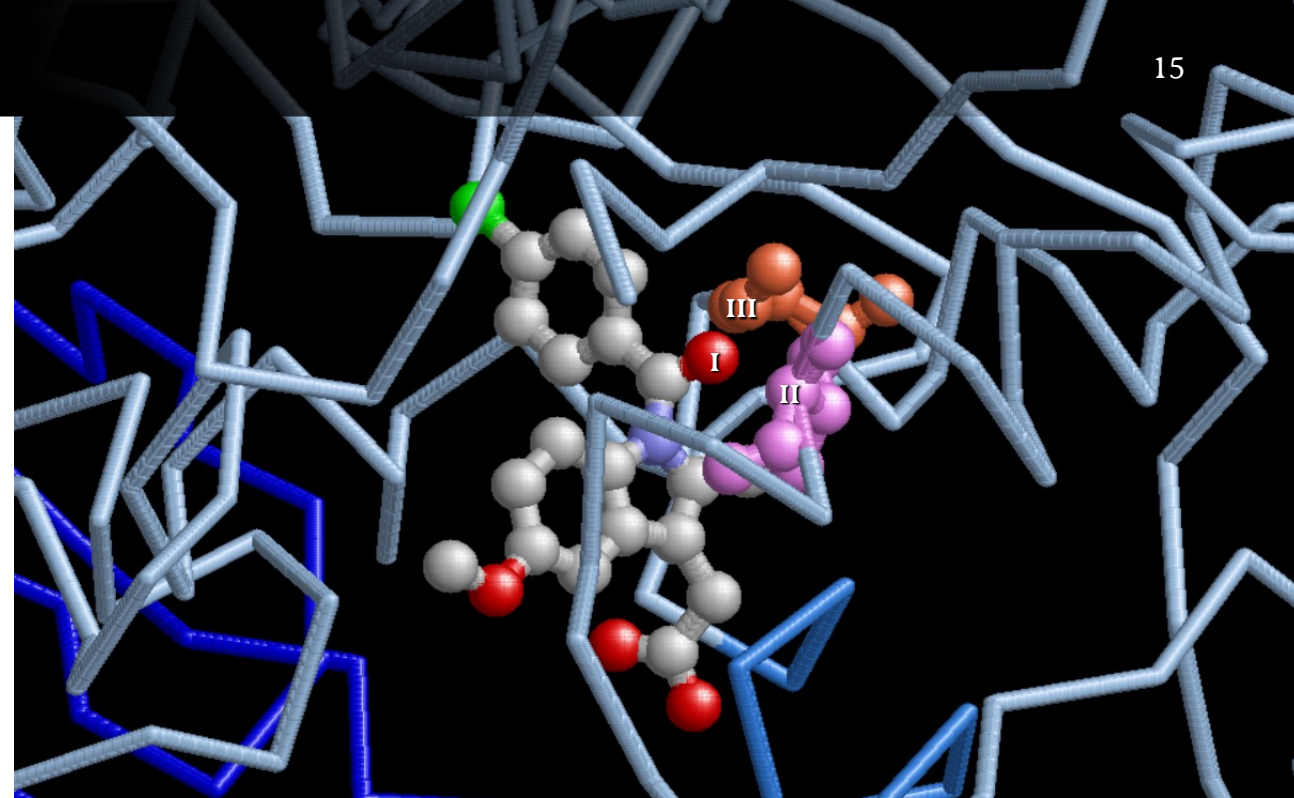
8. Ligações do átomo de oxigênio do grupo 4-clorobenzoil com a ciclo-oxigenase-2

Na Figura 8, observa-se a ligação do átomo de oxigênio do grupo 4-clorobenzoil com a ciclo-oxigenase-2 (COX-2) de camundongo (*Mus musculus*), obtida a partir do arquivo 4COX.pdb.

Nesta figura, observa-se a indometacina representada no modo bolas e varetas (por meio da combinação dos comandos *spacefill 150* e *wireframe 75*) e no padrão de cores CPK. A ciclo-oxigenase-2 está representada no modo *backbone 50*.

O átomo de oxigênio (indicado por I na Figura 8) do grupo 4-clorobenzoil liga-se com as cadeias laterais dos seguintes resíduos de aminoácidos representados no modo bolas e varetas (por meio da combinação dos comandos *spacefill 150* e *wireframe 75*) e padrão de cores *shapely*: valina 349 (II em roxo claro) e serina 530 (III em laranja médio) da ciclo-oxigenase-2 (Kurumbail, Stevens, Gierse, McDonald, Stegeman, Pak et al., 1996).

O *script* produzido para a Figura 8 está apresentado no Capítulo 11 - *Scripts* desenvolvidos.





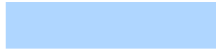

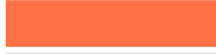
Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Cadeia A		
Domínio amino-terminal	Azul	
Domínio de ligação à membrana	Azul celeste	
Domínio carboxi-terminal	Azul matiz	
Valina 349	Roxo claro	
Serina 530	Laranja médio	
Indometacina	CPK	Ver Figura 4

Figura 8 - Ligações do átomo de oxigênio do grupo 4-clorobenzoil com a ciclo-oxigenase-2.

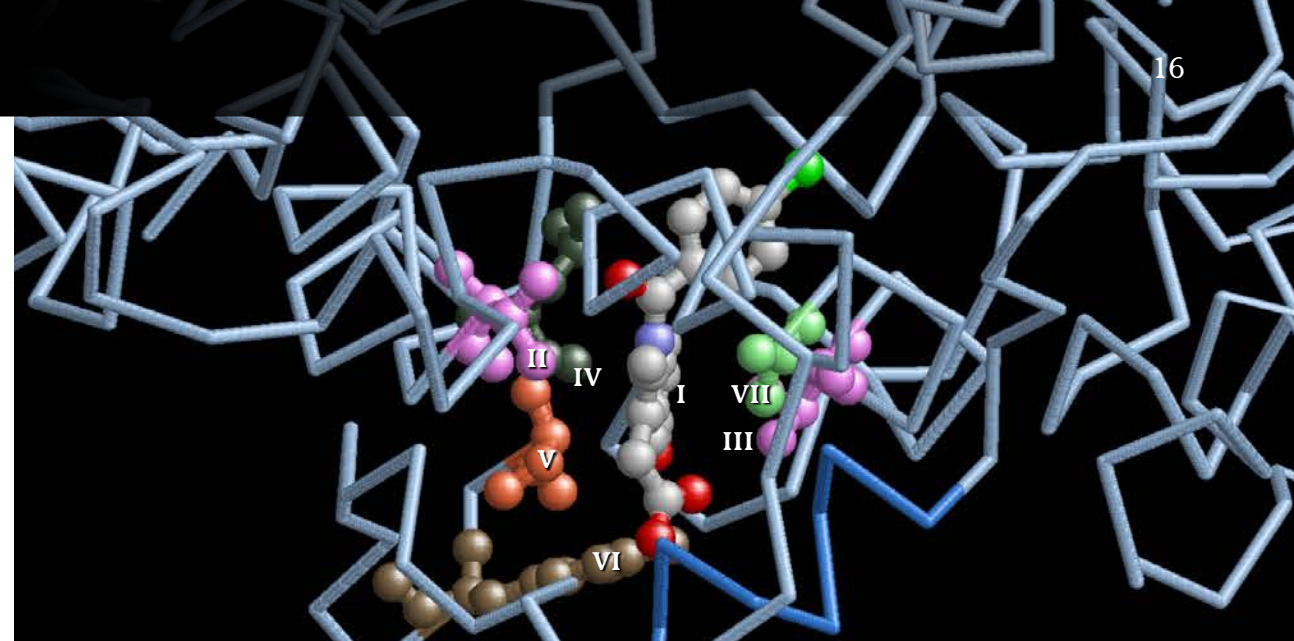
9. Ligações do grupo indol do grupo metilindol com a ciclo-oxigenase-2

Na Figura 9, observa-se a ligação do grupo indol do grupo metilindol com a ciclo-oxigenase-2 (COX-2) de camundongo (*Mus musculus*), obtida a partir do arquivo 4COX.pdb.

Nesta figura, observa-se a indometacina representada no modo bolas e varetas (por meio da combinação dos comandos *spacefill 150* e *wireframe 75*) e no padrão de cores CPK. A ciclo-oxigenase-2 está representada no modo *backbone 50*.

O grupo indol (indicado por I na Figura 9) corresponde aos dois anéis do grupo metilindol. O grupo indol liga-se com os seguintes resíduos da ciclo-oxigenase-2, representados no modo bolas e varetas (por meio da combinação dos comandos *spacefill 150* e *wireframe 75*) e padrão de cores *shapely*: valinas 349 e 523 (II e III, respectivamente, em roxo claro), leucina 352 (IV em verde oliva), serina 353 (V em laranja médio), tirosina 355 (VI em marrom médio) e alanina 527 (VII em verde médio) (Kurumbail, Stevens, Gierse, McDonald, Stegeman, Pak et al., 1996).

O *script* produzido para a Figura 9 está apresentado no Capítulo 11 - *Scripts* desenvolvidos.



Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Cadeia A		
Domínio amino-terminal	Azul	
Domínio de ligação à membrana	Azul celeste	
Domínio carboxi-terminal	Azul matiz	
Valina 349 e 523	Roxo claro	
Leucina 352	Verde oliva	
Serina 353	Laranja médio	
Tirosina 355	Marrom médio	
Alanina 527	Verde médio	
Indometacina	CPK	Ver Figura 4

Figura 9 - Ligação do grupo indol do grupo metilindol com a ciclo-oxigenase-2.

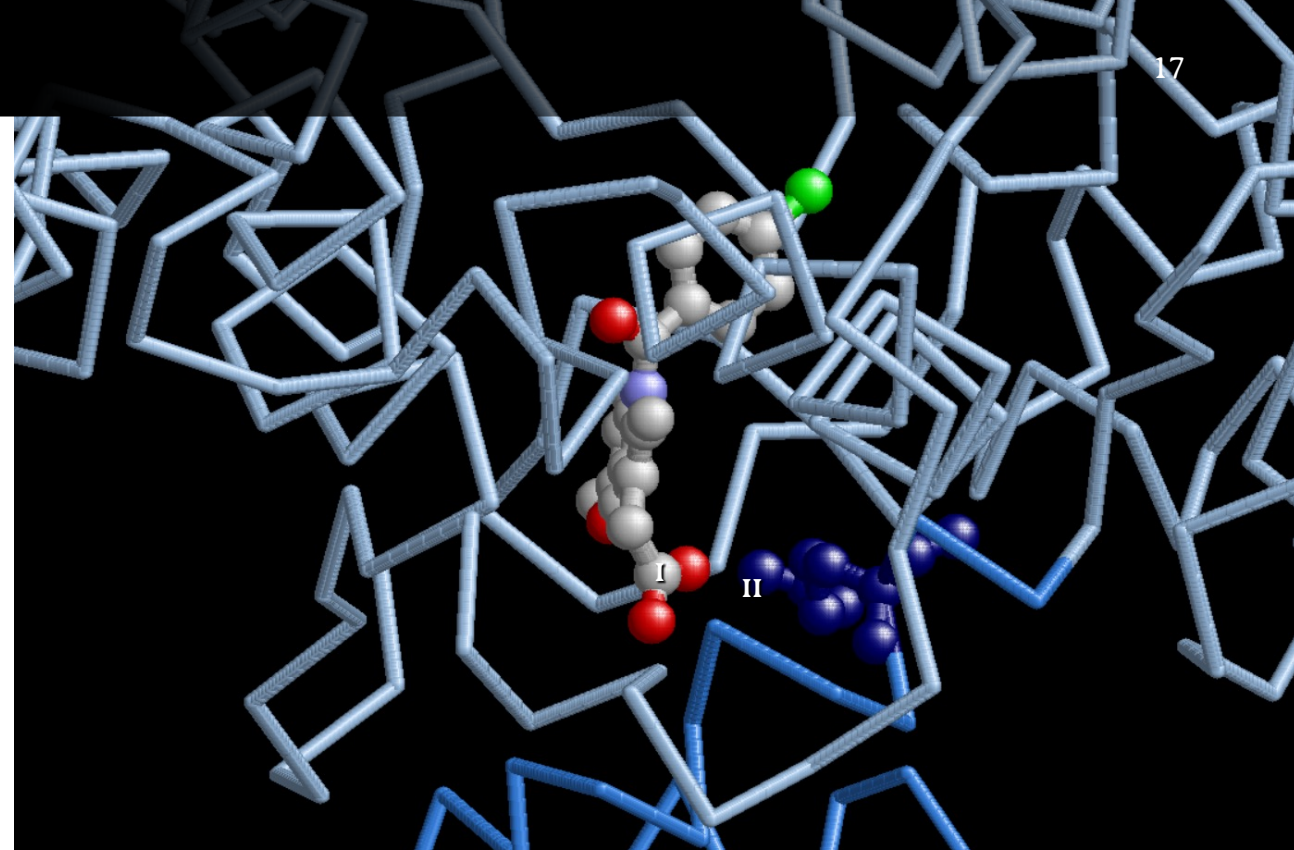
10. Ligações do grupo carboxila do grupo ácido etanoico com a ciclo-oxigenase-2

Na Figura 10, observa-se a ligação do grupo carboxila do grupo ácido etanoico com a ciclo-oxigenase-2 (COX-2) de camundongo (*Mus musculus*), obtida a partir do arquivo 4COX.pdb.

Nesta figura, observa-se a indometacina representada no modo bolas e varetas (por meio da combinação dos comandos *spacefill 150* e *wireframe 75*) e no padrão de cores CPK. A ciclo-oxigenase-2 está representada no modo *backbone 50*.

O grupo carboxila (COOH, indicado por I na Figura 10) do grupo ácido etanoico liga-se por meio de uma ponte salina com o resíduo de aminoácido de arginina 120 (II em azul escuro) da ciclo-oxigenase-2, representado no modo bolas e varetas (por meio da combinação dos comandos *spacefill 150* e *wireframe 75*) e padrão de cores *shapely* (Kurumbail, Stevens, Gierse, McDonald, Stegeman, Pak et al., 1996).

O *script* produzido para a Figura 10 está apresentado no Capítulo 11 - *Scripts* desenvolvidos.




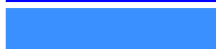
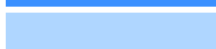

Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Cadeia A		
Domínio amino-terminal	Azul	
Domínio de ligação à membrana	Azul celeste	
Domínio carboxi-terminal	Azul matiz	
Valina 349	Roxo claro	
Indometacina	CPK	Ver Figura 4

Figura 10 - Ligação do grupo carboxila do grupo ácido etanoico com a ciclo-oxigenase-2.

11. Scripts desenvolvidos

Figura 2 - Estrutura química da ciclo-oxigenase-2

```
load 5cox.pdb
wireframe off
select *a
cartoons
select 34-73
colour blue
select 74-123
colour skyblue
select 124-583
colour bluetint
rotate x 170
rotate y 70
zoom 200
translate x 7
translate y -7
```

Figura 4 - Estrutura química da indometacina.

```
load IMN.cif
wireframe off
select */1
spacefill 150
wireframe 75
colour cpk
rotate x -80
rotate y 30
zoom 700
translate x -13
translate y -33
```

Figura 5 - Ligação da indometacina com a ciclo-oxigenase-2.

```
load 4cox.pdb
wireframe off
select *a
backbone 50
select 33-72a
colour blue
select 73-122a
colour skyblue
select 123-583a
colour bluetint
select *b
backbone 50
select 33-72b
colour greenblue
select 73-122b
colour green
select 123-583b
colour greentint
select imn*a, imn*b
spacefill 150
wireframe 75
colour redorange
rotate x 220
rotate z -1
```

```
translate x -3
translate y 8
zoom 240
```

Figura 6 - Ligação do átomo de cloro do grupo 4-clorobenzoil com a ciclo-oxigenase-2.

```
load 4cox.pdb
wireframe off
select *a
backbone 50
select 33-72a
colour blue
select 73-122a
colour skyblue
select 123-583a
colour bluetint
select imn*a
spacefill 150
wireframe 75
colour cpk
select 384a
spacefill 150
wireframe 75
colour shapely
rotate x 220
rotate z -1
translate x 6
translate y 4
zoom 700
```

Figura 7 - Ligações do benzeno do grupo 4-clorobenzoil com a ciclo-oxigenase-2.

```
load 4cox.pdb
wireframe off
select *a
backbone 50
select 33-72a
colour blue
select 73-122a
colour skyblue
select 123-583a
colour bluetint
select imn*a
spacefill 150
wireframe 75
colour cpk
select 381a
spacefill 150
wireframe 75
colour shapely
select 384a
spacefill 150
wireframe 75
colour shapely
select 385a
```

```
spacefill 150
wireframe 75
colour shapely
select 387a
spacefill 150
wireframe 75
colour shapely
rotate x 220
rotate z -1
translate x 6
translate y 4
zoom 700
```

Figura 8 - Ligações do átomo de oxigênio do grupo 4-clorobenzoil com a ciclo-oxigenase-2.

```
load 4cox.pdb
wireframe off
select *a
backbone 50
select 33-72a
colour blue
select 73-122a
colour skyblue
select 123-583a
colour bluetint
select imn*a
spacefill 150
wireframe 75
colour cpk
select 349a
spacefill 150
wireframe 75
colour shapely
select 530a
spacefill 150
wireframe 75
colour shapely
rotate x 220
```

```
rotate z -1
rotate y 40
translate x 8
translate y 2
zoom 700
```

Figura 9 - Ligação do grupo indol do grupo metilindol com a ciclo-oxigenase-2.

```
load 4cox.pdb
wireframe off
select *a
backbone 50
select 33-72a
colour blue
select 73-122a
colour skyblue
select 123-583a
colour bluetint
select imn*a
spacefill 150
wireframe 75
colour cpk
select 349a
spacefill 150
wireframe 75
colour shapely
select 352a
spacefill 150
wireframe 75
colour shapely
select 353a
```

```
spacefill 150
wireframe 75
colour shapely
select 355a
spacefill 150
wireframe 75
colour shapely
select 523a
spacefill 150
wireframe 75
colour shapely
select 527a
spacefill 150
wireframe 75
colour shapely
rotate x 220
rotate z -1
rotate y -90
translate x -6
translate y 2
zoom 700
```

Figura 10 - Ligação do grupo carboxila do grupo ácido etanoico com a ciclo-oxigenase-2.

zoom 700

```
load 4cox.pdb
wireframe off
select *a
backbone 50
select 33-72a
colour blue
select 73-122a
colour skyblue
select 123-583a
colour bluetint
select imn*a
spacefill 150
wireframe 75
colour cpk
select 120a
spacefill 150
wireframe 75
colour shapely
rotate x 220
rotate z -1
rotate y -80
translate x -6
translate y 2
zoom 700
```


Créditos das figuras

Figura 1 - A indometacina pode ser usada em casos de cefaleia indometacina-responsiva.

Jeng P. Depth photography of blue and white medication pill [Internet]. 2017 Mar 25 [acesso 02 jul 2022] Disponível em: <https://www.pexels.com/photo/depth-photography-of-blue-and-white-medication-pill-360622/>. Figura registrada em domínio público como: *Free to use. Attribution is not required.*

Figura 2 - Estrutura química da ciclo-oxigenase-2.

Autores, 2022.

Figura 3 - A indometacina pode ser usada em casos de cefaleia indometacina-responsiva.

Piacquadio A. Woman in gray tank top lying on bed [Internet]. 2020 Feb 23 [acesso 01 jul 2022] Disponível em: <https://www.pexels.com/photo/woman-in-gray-tank-top-lying-on-bed-3768582/>. Figura registrada em domínio público como: *Free to use. Attribution is not required.*

Figura 4 - Estrutura química da indometacina.

Autores, 2022.

Figura 4a - Esquema da estrutura química da indometacina.

Fvasconcellos. Skeletal formula of indometacin (INN), also known as indomethacin (USAN). Created using ACD/ChemSketch 10.0 and Inkscape. File:Indometacin skeletal.svg [Internet]. 2007 Feb 10 [acesso 01 jul 2022] Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Indometacin_skeletal.svg. Figura registrada em domínio público como: *Public Domain.*

Figura 5 - Ligação do diclofenaco com a ciclo-oxigenase-2.

Autores, 2022.

Figura 6 - Ligação do átomo de cloro do grupo 4-clorobenzoil com a ciclo-oxigenase-2.

Autores, 2022.

Figura 7 - Ligações do benzeno do grupo 4-clorobenzoil com a ciclo-oxigenase-2.

Autores, 2022.

Figura 8 - Ligações do átomo de oxigênio do grupo 4-clorobenzoil com a ciclo-oxigenase-2.

Autores, 2022.

Figura 9 - Ligação do grupo indol do grupo metilindol com a ciclo-oxigenase-2.

Autores, 2022.

Figura 10 - Ligação do grupo carboxila do grupo ácido etanoico com a ciclo-oxigenase-2.

Autores, 2022.

Referências

- Bordini EC, Bordini CA, Woldeamanuel YW, Rapoport AM. Indomethacin responsive headaches: exhaustive systematic review with pooled analysis and critical appraisal of 81 published clinical studies. *Headache* [Internet]. 2016 Feb [acesso 01 jul 2022];56(2):422-35. Disponível em: <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.12771>.
- Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2002 Oct 15 [acesso 05 jul 2022];99(21):13926-31. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC129799/>.
- Cyclooxygenase [Internet]. 2019 Dec 16 [acesso 01 jul 2022]. Disponível em: <https://proteopedia.org/wiki/index.php/Cyclooxygenase>.
- Fiorucci S, Antonelli E. Cyclo-oxygenase isoenzymes. Structural basis for selective inhibition of cyclo-oxygenases by anti-inflammatory agents. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2001 Dec [acesso 05 jul 2022];33 Suppl 2:S2-7. Disponível em: [https://www.dldjournalonline.com/article/S1590-8658\(01\)80152-3/pdf](https://www.dldjournalonline.com/article/S1590-8658(01)80152-3/pdf).
- Kistenmacher TJ, Marsh RE. Crystal and molecular structure of an antiinflammatory agent, indomethacin, 1-(p-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindole-3-acetic acid. *J Am Chem Soc* [Internet]. 1972 Feb 23 [acesso 01 jul 2022];94(4):1340-5. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ja00759a047>.
- Kurumbail RG, Stevens AM, Gierse JK, McDonald JJ, Stegeman RA, Pak JY, Gildehaus D, Miyashiro JM, Penning TD, Seibert K, Isakson PC, Stallings WC. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature* [Internet]. 1996 Dec 19-26 [acesso 02 jul 2022];384(6610):644-8. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/384644a0>.
- Lucas S. The pharmacology of indomethacin. *Headache* [Internet]. 2016 Feb 11 [acesso 01 jul 2022];56(2):436-46. Disponível em: <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.12769>.

Nalamachu S, Wortmann R. Role of indomethacin in acute pain and inflammation management: a review of the literature. *Postgrad Med [Internet]*. 2014 Jul [acesso 01 jul 2022];126(4):92-7. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3810/pgm.2014.07.2787>.

Stack E; DuBois RN. Regulation of cyclooxygenase-2. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology [Internet]*. 2001 Oct [acesso 01 jul 2022];15(5):1-4. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521691801902355?via%3Dihub>.

Este livro explica por meio de figuras produzidas a partir de *scripts* produzidos para programas computacionais de Bioinformática como ocorre a ligação entre a indometacina e a ciclo-oxigenase-2, sua enzima-alvo. Compreendendo como ocorre esta ligação é possível entender a ação anti-inflamatória da indometacina no organismo.

