

APRENDIZAGEM BASEADA EM PROJETO. APLICAÇÃO AO DESENHO DE FÁRMACOS NO ENSINO DA DISCIPLINA QUÍMICA FARMACÊUTICA E MEDICINAL: DESENHO DE NOVO FÁRMACO ANTIINFLAMATÓRIO ANÁLOGO DO DICLOFENACO E INIBIDOR SELETIVO DA CICLOOXIGENASE-2.

ANNELITA PEREIRA DE ARAÚJO¹
FRANCIELI FEGHERA DA SILVA¹
MARCELA CAROLINE F. SANTOS¹
JOÃO BATISTA JÚNIOR²

1. Discentes da Faculdade de Farmácia, Universidade de Cuiabá, Cuiabá, Mato Grosso.
2. Docente da Faculdade de Farmácia, Universidade de Cuiabá, Cuiabá, Mato Grosso, MT.

Autor Responsável: J.B. Júnior. E-mail: jbatistajr@hotmail.com

RESUMO

A aprendizagem baseada em projeto é uma metodologia dinâmica de ensino na qual os estudantes exploram problemas e desafios do mundo real e, simultaneamente, desenvolvem habilidades interdisciplinares enquanto trabalham em pequenos grupos colaborativos.

Os fármacos anti-inflamatórios são os mais comercializados, em todo o mundo, porém com seu uso inadequado apresentam muitos efeitos colaterais dentre eles os distúrbios gastrintestinais. Melhoras vêm sendo buscadas na elaboração de novos fármacos com menos efeitos colaterais. A Química Farmacêutica e Medicinal moderna, através do auxílio de suas ferramentas computacionais, nos possibilita diminuir muitos passos no desenvolvimento de novos fármacos.

Portanto, este trabalho foi desenvolvido com base na metodologia de Aprendizagem Baseada em Projeto aplicando-se os recursos de ferramentas computacionais disponíveis visando desenvolver um novo fármaco antiinflamatório derivado análogo do diclofenaco cujas propriedades bioativas sejam a inibição seletiva da ciclooxigenase-2 (COX-2).

Palavras-chave: Aprendizagem Baseada em Projeto, Ensino de Química Farmacêutica e Medicinal, Docking molecular, Antiinflamatório, Inibidor seletivo, Ciclooxigenase-2

INTRODUÇÃO

A Aprendizagem Baseada em Projeto é uma metodologia dinâmica de ensino na qual os estudantes explo-

ram problemas e desafios do mundo real, desenvolvendo simultaneamente habilidades interdisciplinares enquanto trabalham em pequenos grupos colaborativos.

Nesse estudo, objetivou-se aplicar essa metodologia de ensino da Aprendizagem Baseada em Projeto ao desenho de fármacos no ensino da disciplina Química Farmacêutica e Medicinal, para o qual se optou pelo desenho de um novo fármaco antiinflamatório análogo do diclofenaco e inibidor seletivo da ciclooxigenase-2 na condução do referido projeto em particular.

O planejamento e a seleção das atividades didáticas no ensino de Química Farmacêutica e Medicinal são tarefas constantes e necessárias para adaptação dos conteúdos programáticos às novas exigências de um mundo em permanente mudança. As transformações devem favorecer ao uso de novos recursos tecnológicos e desenvolver o pensamento crítico do aluno. Frente às inovações competitivas é importante direcionar o curso de química farmacêutica para gerar idéias alternativas e desenvolver atitude criativa dos alunos.

Nesse sentido, algumas estratégias metodológicas devem ser incorporadas no sistema de ensino para promoção do processo de ensino-aprendizagem que busca trazer para os educandos a possibilidades de desenvolver habilidades na sua formação, estimulando a interatividade e a criação de inteligências onde um auxilia o outro com troca de conhecimentos, criando conhecimentos comuns a todos (BATISTA JR, 2010).

A disponibilidade de programas computacionais de química e os bancos de dados em rede são, atualmente, ferramentas fundamentais para a descoberta e plane-

jamento de fármacos. Essas informações permitem uma análise rápida da atividade biológica *versus* propriedades físico-químicas de uma série de moléculas de interesse. Novos agentes terapêuticos podem ser desenvolvidos pela análise de dados teóricos de estrutura-atividade de forma tridimensional, obtidos por técnicas recentes de modelagem molecular (BATISTA JR, 2010).

Face ao crescimento acelerado dos recursos computacionais em química e a constatação científica da eficiência do emprego dessas ferramentas nos processos envolvendo o desenho, a descoberta, o planejamento, a identificação e a preparação de compostos biologicamente ativos, há uma necessidade urgente da inserção e abordagem de tópicos de modelagem molecular no desenvolvimento de fármacos nos cursos de graduação em Farmácia envolvendo o ensino da Química Farmacêutica e Medicinal (RODRIGUES, 2001).

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Patologia

A inflamação ou processo inflamatório é uma resposta dos organismos vivos homeotérmicos a quaisquer processos capazes de causar lesão celular ou tecidual. Esta resposta padrão é comum a vários tipos de tecidos e é mediada por diversas substâncias produzidas pelas células danificadas e células do sistema imunitário que se encontram eventualmente nas proximidades da lesão.

Em geral, uma resposta inflamatória aguda é de curta duração e, além de uma reação local, ocorre também uma reação sistêmica, chamada de resposta de fase aguda. A resposta local se inicia quando o dano tecidual e endotelial desencadeia vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. Com o aumento da permeabilidade vascular ocorre extravasamento de leucócitos para os sítios inflamados.

Em síntese, a inflamação é um conjunto de diversos fatores que atuam simultaneamente, ativando células para que ocorra cicatrização e reparo da lesão formada no indivíduo. Classicamente, podemos ressaltar algumas características marcantes da atuação do sistema imunológico no combate a essas inflamações e como resultado disso temos: aumento do calibre dos capilares responsáveis pela irrigação sanguínea local, produzindo mais hiperemia e aumento da temperatura local.

O edema ou inchaço ocorre, a partir do aumento da permeabilidade vascular aos componentes do sangue, o que leva ao extravasamento do líquido intravascular para o espaço intersticial extracelular. A dor, outro sintoma característico da inflamação, é causada primariamente pela estimulação das terminações nervosas por algumas destas substâncias liberadas durante o processo inflamatório, pelo aumento da sensibilidade dolorosa promovida pelas prostaglandinas e pela bradicinina, mas também em parte por compressão relacionada ao edema.

Terapêutica medicamentosa pelo uso de anti-inflamatórios não-esteroidais

Os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES) constituem um grupo heterogêneo de substâncias que exercem em comum atividade analgésica, antipirética e antiinflamatória. O principal mecanismo de ação dos AINES deve-se à inibição das enzimas ciclooxigenases (COX), que convertem o ácido aracdônico, liberado dos fosfolípidios da membrana celular nas lesões tissulares, em prostaglandinas, as quais são as principais mediadoras da inflamação (VANE, 1971). Além de estarem associadas à inflamação e febre, as prostaglandinas também desempenham importantes funções fisiológicas, e os fármacos que inibem sua produção podem causar diversos danos ao organismo.

Entre esses agentes anti-inflamatórios o diclofenaco se destaca como um dos fármacos mais utilizados na medicina humana. (BARBOSA, C.; *et al*, 2010). O diclofenaco apresenta um efeito analgésico periférico podendo ser utilizado em inflamações e pós-operatórios. Este medicamento também é indicado no tratamento sintomático de doenças reumáticas crônicas, como artrite reumatóide, osteoartrite, espondilite anquilosante e doenças correlatas do tecido conectivo, tratamento de lesão musculoesquelética, dor e inflamação de pós-operatório, dismenorréia primária e anexite, síndromes dolorosas diversas. E, ainda, como adjuvante no tratamento da dor e inflamação na faringo-amigdalite, sinusites e otites.

Apesar da sua larga utilização, e por não ser um inibidor seletivo da ciclooxigenase na sua isoforma 2 (COX-2), o uso prolongado do diclofenaco está relacionado com alterações que limitam o seu uso, devido a seus efeitos colaterais, que incluem lesões gastrointestinais, renais e hepáticas (POURJAFAR & DERAKHSHANFAR, 2004). Sendo, por isso, contraindicado nos casos de úlcera de estômago e intestino e outros distúrbios que envolvem o sistema digestório.

Devido à possibilidade desse medicamento promover graves efeitos colaterais, decidiu-se desenvolver um novo fármaco anti-inflamatório derivado análogo do diclofenaco, mantendo-se suas propriedades bioativas, porém, apresentando seletividade pela ciclooxigenase-2 (COX-2), consequentemente, com a diminuição dos principais efeitos colaterais no tratamento terapêutico dos processos inflamatórios por essa droga, que são os distúrbios gastrintestinais.

Modelagem molecular

Segundo a definição da União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC, 1998), a modelagem molecular é uma técnica para a investigação das estruturas e das propriedades moleculares pelo uso de química computacional e de técnicas de visualização gráfica, as quais visam fornecer uma representação tridimensional plausível, sob um dado conjunto de circunstâncias.

Mais especificamente, a modelagem molecular pode nos proporcionar a visualização tridimensional e a análise conformacional de fármacos; analisar o tamanho e o formato dos possíveis grupos farmacofóricos presentes em suas moléculas; verificar a importância da natureza e o grau de substituição de grupos funcionais; relacionar a estrutura e as propriedades físicas de uma mesma série de fármacos; observar os aspectos estereoquímicos dos fármacos e sua relação com atividade biológica, bem como prever os mecanismos moleculares envolvidos na ação dos fármacos (CARVALHO *et al.*, 2003).

Dentre as técnicas de modelagem molecular, temos o docking molecular (docagem molecular) que é um dos principais métodos modernos utilizados no planejamento de fármacos baseado na estrutura do receptor, que consiste em prever a conformação bioativa de uma micromolécula (ligante) no sítio de uma macromolécula biológica seguida de avaliação e classificação do modo de ligação proposto (BÖHM, & SCHNEIDER, 2008). De uma forma geral, todo tipo de estudo que envolve a aplicação de modelos teóricos utilizando os conceitos de átomo e molécula na descrição de estrutura e propriedades de interesse em química pode ser classificado como modelagem molecular. (SANTOS, 2001).

Diferenças estruturais entre a COX-1 e COX-2

A Ciclooxigenase possui duas formas ligeiramente diferentes, designadas COX-1 e COX-2. Estas transformam o ácido araquidônico, uma substância formada a partir de lipídeos presentes na membrana celular pela ação da fosfolipase A2, em dois tipos de compostos, as prostaglandinas e os tromboxanos. Esses mediadores apresentam um papel fundamental na inflamação e na dor, assim como em vários outros processos fisiológicos (como na proteção da mucosa gástrica).

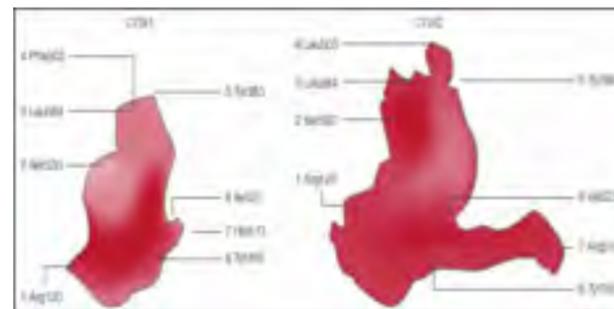
As estruturas primárias e secundárias das COX-1 e COX-2 são semelhantes, e suas estruturas terciárias são ainda mais parecidas. A COX-2 possui um canal hidrofóbico perto do seu sítio ativo, o que lhe fornece uma estrutura terciária com uma grande capacidade de acomodar inúmeros ligantes, tendo assim uma grande afinidade a vários substratos.

Como já citado, o objetivo desse trabalho é fazer com que o análogo a ser criado se ligue de forma seletiva na COX-2, para isso analisamos as principais diferenças dos aminoácidos entre as isoformas COX-1 e COX-2.

Dentre as principais mudanças observadas na COX-1 e 2 temos: Fenilalanina na posição 503 substituída por Leucina na posição 503, Histidina 513 por Arginina 513, Interleucina 523 por Valina 523, os demais resíduos de aminoácidos não apresentaram diferenças (Figura 1).

Para que um derivado análogo do diclofenaco seja seletivo para COX-2 é preciso que este apresente interação com a Arginina 513 presente exclusivamente nesta isoforma.

Figura 1. Representação das Principais diferenças de aminoácidos entre as isoformas COX-1 e COX-2, determinada por Cristalografia de Raios X (SOUZA, 2008).



MATERIAL E MÉTODOS

As estruturas moléculas do diclofenaco e dos seus derivados análogos propostos foram montadas em representação bidimensional (2D), visualizadas e suas estruturas químicas caracterizadas e analisadas usando-se o pacote de programas MarvinSketch Version 5.3.0.2, 2010, ChemAxon, programas estes que disponibilizam recurso úteis na química medicinal computacional. Em seguida, as estruturas moléculas bidimensionais obtidas, tanto do fármaco protótipo quanto dos seus derivados análogos, foram convertidas em estruturas de representação tridimensional (3D), a fim de serem estudadas as suas interações com a macromolécula biológica.

Antes de cada estudo de docking, alinhamento molecular ou estudo farmacofórico, realizou-se um cálculo de mecânica molecular, baseado no campo de força MMFF94, para que houvesse melhor acomodação dos átomos livres de ambas as estruturas. (SZABO & OSTLUND, 1989).

Um importante passo na identificação de padrões farmacofóricos para moléculas que se ligam no mesmo receptor, a pesquisa da similaridade estrutural das moléculas e da percepção farmacofórica para a predição do reconhecimento molecular foi realizada por meio do alinhamento molecular, que é uma técnica computacional empregada para comparar a geometria de ligantes entre si e, de forma indireta, nos permite inferir sobre a geometria e propriedades físicas do sítio de ligação. No alinhamento molecular realizado nesse trabalho empregou-se programa FieldAlign Version 1.0.2, Cresset.

Para os estudos das interações envolvendo o fármaco protótipo e os derivados análogos com macromolécula biológica através da realização do *docking* molecular auxiliado por computador (THOMSEN & CHRISTENSEN, 2006) utilizamos a estrutura cristalográfica da ciclooxigenase-2 (COX-2) de *Mus musculus* (1PXX, resolução 2, 90 Å) (ROWLINSON *et al.*, 2003), obtida do banco de dados cristalográficos *Protein Data Bank* (PDB), e, por questões de praticidade

e disponibilidade dos recursos estruturais de informática atualmente disponíveis, nesse estudo usamos especificamente a cadeia A dessa macromolécula.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para corrigir a apresentação desfavorável e energeticamente instável da molécula do fármaco protótipo, usamos recursos de mecânica molecular, através de campos de forças MMFF94 (SZABO & OSTLUND, 1989), e obtivemos a estrutura molecular do diclofenaco em seu estado de máxima minimização de energia molecular (Figura 2), a fim de poder ser utilizado nos estudos subsequentes de interações com a macromolécula biológica (COX-2).

Através de estudos envolvendo a molécula do diclofenaco, foram encontrados os seguintes grupos farmacofóricos (Figura 3): grupo ácido carboxílico (região vermelha) representa grupos receptores de hidrogênio, as setas

Figura 2. Estrutura molecular tridimensional do diclofenaco, apresentado em seu menor estado energético.

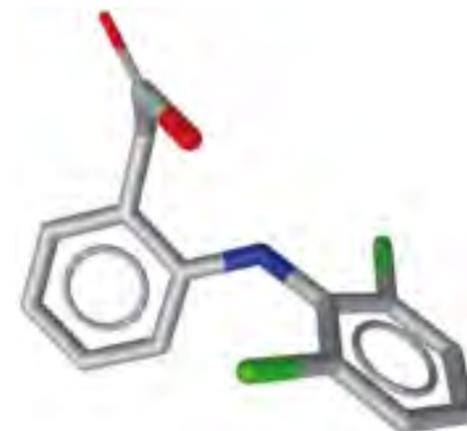


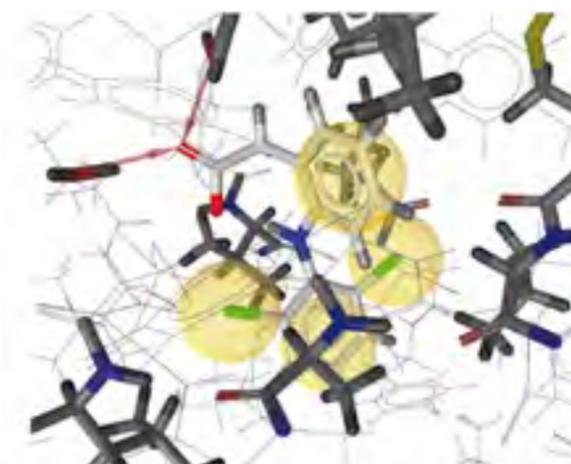
Figura 3. Possíveis Grupos farmacofóricos do Diclofenaco.



vermelhas representam reação de ionização. Os círculos azuis representam interações aromáticas nos anéis, a região que contém a seta verde (amina secundária) é um grupamento doador de hidrogênio. Os círculos amarelos representam regiões de interação hidrofóbica presentes na molécula.

A partir dos estudos de *docking* molecular virtual realizados entre o composto protótipo (diclofenaco) e a macromolécula biológica (COX-2) foram estudadas as forças e tipos de interações existentes entre os grupos farmacofóricos do diclofenaco com os resíduos de aminoácidos presentes na cadeia 1 da COX-2, permitindo, assim, o conhecimento e entendimento das ligações entre existentes entre eles (Figura 4).

Figura 4. Interação do diclofenaco com resíduos de aminoácidos no sítio ativo da COX-2.



Após a realização do docking constatou-se que a distância existente entre os grupamentos funcionais do fármaco e o resíduo de aminoácido Arginina 513 variou de 7, 75 a 8, 64 Å, em diferentes pontos (Figura 5).

Figura 5. Distância entre o diclofenaco e a Arginina 513.

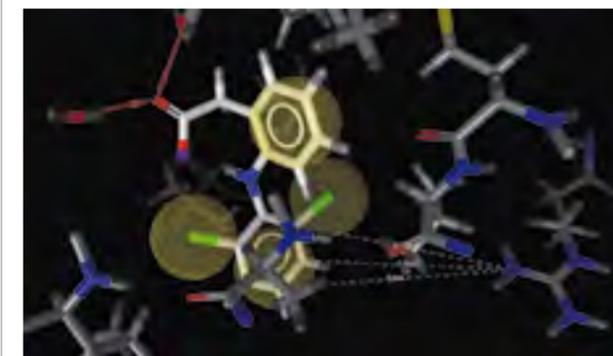
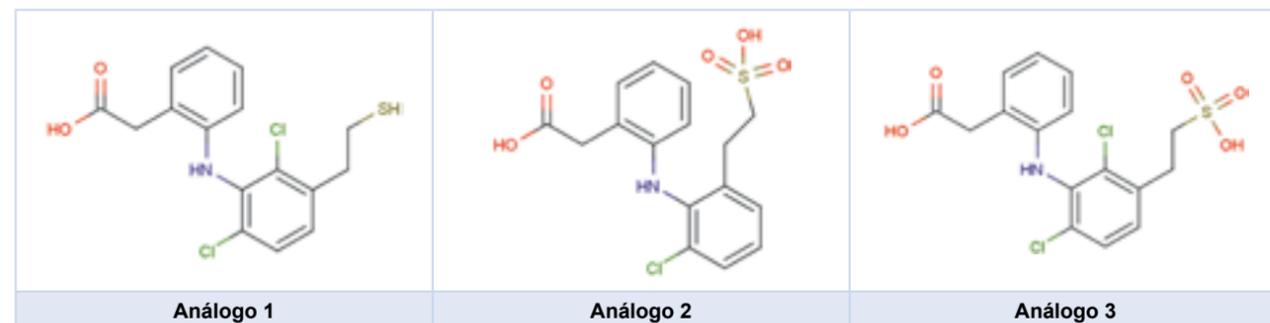


Figura 6. Estrutura molecular propostas para os derivados análogo do diclofenaco.



Baseado na interpretação dos resultados obtidos no estudo das interações existentes entre a molécula do diclofenaco e a COX-2, através de simulações de *docking* molecular auxiliado por computador, propôs-se o desenho de alguns derivados análogos do diclofenaco (Figura 6).

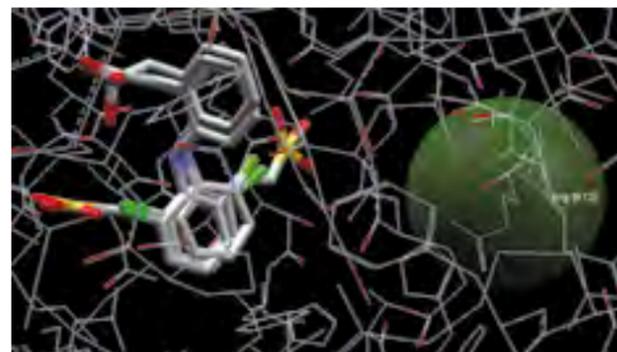
Verificou-se a necessidade de se acrescentar um grupo funcional com uma ramificação longa e passível de realizar alguns tipos de interação no interior da fenda do sítio de ligação da COX-2, como, por exemplo, interações hidrofóbicas, de ligações de pontes de hidrogênio e ou iônica.

Dessa forma, foram adicionados à molécula do diclofenaco os grupos etil sulfidril (análogo 1) e etil sulfonado (análogo 2) na posição orto, em substituição a um dos átomos de cloro presentes na molécula do diclofenaco (Figura 6).

As pesquisas realizadas em banco de dados de moléculas demonstraram que não foram encontradas moléculas idênticas aos análogos apresentados nesse estudo. No entanto, na busca em banco de dados do *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) apresentou-se apenas 1 molécula com 90% de similaridade com o análogo 3. Enquanto que no banco de dados do *Chemical Entities of Biological Interest* (CHEBI) foram encontradas 6 moléculas com 50% de similaridade.

Após realizado o *docking* com o análogo 2 percebemos que o grupo substituinte ali colocado se projetava para "cima" e não na direção da Arginina 513 (Figura 7).

Figura 7. Docking molecular do análogo 2 com a COX-2.



Observando-se as estruturas representadas na Figura 6, podemos perceber a projeção do grupo etil sulfidril e a região em que se encontra a Arginina 513, esfera verde.

Apesar dos análogos 1 e 2 não terem se ligado ao resíduo de Arginina 513, os estudos desses análogos foram fundamentais para o desenho do análogo 3, no qual a substituição do grupo etil sulfidril por etil sulfonado, e a colocação deste substituinte na posição meta, com a re-colocação do átomo de cloro na posição orto, proporcionou uma região de maior projeção na fenda específica do sítio de ligação da COX-2 e manutenção de uma nova interação química entre o análogo e a COX-2, através de ligação iônica do grupo substituinte com o resíduo Arginina na posição 513, como será mostrado na Figura 9.

Sabendo-se que o novo inibidor enzimático proposto deve ocupar um volume similar e formar interações semelhantes no sítio ativo da macromolécula tal qual seu fármaco-protótipo, realizamos um estudo por meio do alinhamento molecular das moléculas do fármaco-protótipo (diclofenaco), e dos análogos 2 e 3 em busca de se verificar as similaridades estruturais das moléculas e a percepção farmacofórica e, dessa forma, poderemos fazer uma predição do reconhecimento molecular (LEMMEN & LENGAUER, 2000).

A interpretação dos resultados nesse alinhamento molecular nos possibilitou compreender as similaridades estruturais e farmacofóricas entre o fármaco protótipo e os análogos obtidos e quais os pontos necessários para a manutenção da afinidade e reconhecimento molecular pelo sítio de ligação da COX-2.

Verificou-se no alinhamento molecular de todos os compostos que o análogo 3 (o qual denominamos de diclorilo) manteve praticamente a mesma conformação espacial do diclofenaco, alinhando-se quase que perfeitamente um sobre o outro, e assim mantendo as posições farmacofóricas, com excelente perspectiva da manutenção da atividade biológica para os análogos 2 e 3 (Figura 8).

Figura 8. Alinhamento molecular envolvendo o diclofenaco, o análogo 2 e o diclorilo.

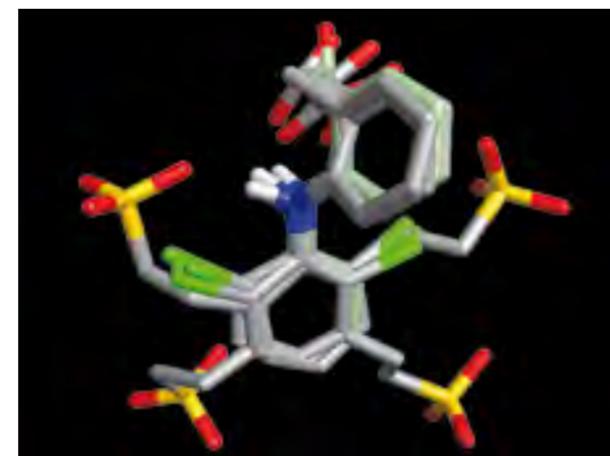


Figura 9: Complexo diclorilo- cadeia A da COx-2

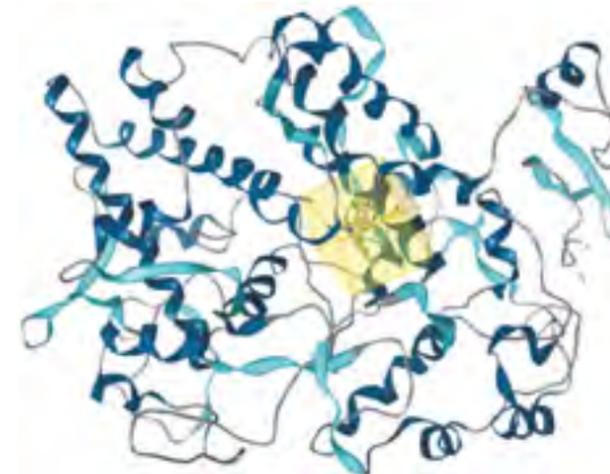
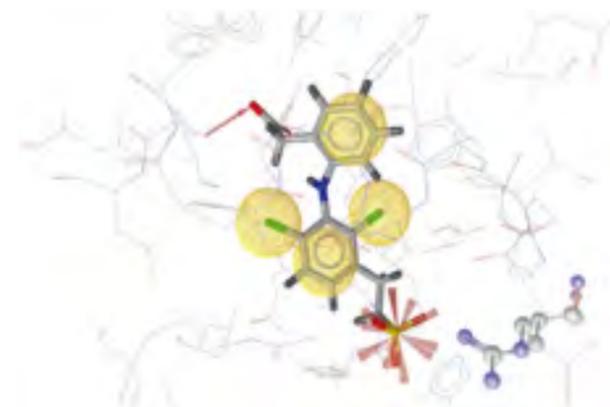


Figura 10. Grupos farmacofóricos do diclorilo: seta vermelha representa grupo receptor de ligação de hidrogênio, círculos amarelos representam locais de interações hidrofóbicas e região com cones vermelhos representa local de interação iônica.



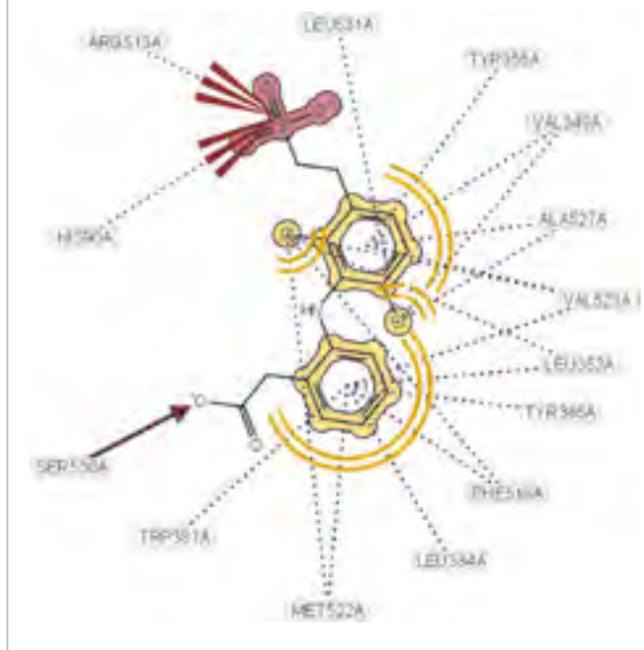
No intuito de estudarmos as interações análogo 3 proposto (diclorilo) e a macromolécula COX-2, realizamos um *docking* molecular auxiliado por computador envolvendo o diclorilo proposto e a cadeia A da COX-2, e obtivemos os resultados observados na Figura 9.

Determinaram-se também os grupos farmacofóricos existente na molécula do diclorilo. Onde é possível visualizar o farmacóforo para a molécula do diclorilo: o grupo receptor de ligação de hidrogênio (seta vermelha), locais de interações hidrofóbicas (círculos amarelos) e região capaz de se ionizar e formar interação iônica com resíduos de aminoácidos no sítio ativo (cones vermelhos) (Figura 10).

Além da elucidação do farmacóforo da molécula do diclorilo, o estudo do *docking* molecular realizado também nos possibilitou identificar, além dos tipos de forças de interação existentes entre o diclorilo e o sítio de ligação na COX-2, com quais resíduos de aminoácidos existentes neste sítio o diclorilo de fato interage.

Obtivemos uma excelente interação entre o diclorilo e o sítio ativo da macromolécula receptora, para com a qual o diclorilo apresentou interação via ligação iônica com o resíduo de aminoácido Arginina na posição 513 e interações hidrofóbicas com outros resíduos de aminoácidos presentes exclusivamente nesta fenda específica da COX-2 (figura 11), de tal modo que é possível inferir que o análogo 2 estudado apresenta excelente predição de atividade biológica antiinflamatória, seletiva pela COX-2.

Figura 11. Interação do análogo 3 (diclorilo) com a Arginina 513 e outros resíduos de aminoácidos presentes na cadeia 1 da COX-2.



CONCLUSÕES

O ensino da disciplina Química Farmacêutica e Medicinal baseado no modelo de aprendizagem ativa possibilitou aos alunos correlacionarem de forma eficiente o conteúdo teórico ministrado em sala de aula com os recursos práticos proporcionados pelas ferramentas computacionais atuais, as quais foram aplicadas como tecnologias do ensino em Farmácia.

O facilitador (professor) e os aprendizes (alunos) definiram previamente que o objetivo para a execução desse projeto seria o desenvolvimento de um novo fármaco anti-inflamatório, o qual, por sua vez, fosse um derivado análogo do diclofenaco e que pudesse atuar com um inibidor seletivo da COX-2.

Dessa forma, visando atenderem ao objetivo proposto, esses mesmos aprendizes puderam assimilar, sem perceber

e de forma dinâmica e motivadora, o conteúdo referente ao processo de desenvolvimento de fármacos com base em um projeto.

Ao final, essa metodologia proporcionou aos aprendizes o êxito no objetivo proposto e a capacidade de demonstrarem conhecimento dos princípios moleculares que delineiam o desenho, o desenvolvimento e a otimização de fármacos, bem como a capacidade de formarem um pensamento próprio sobre as ações que estão por trás da intervenção molecular no tratamento de doenças.

O que pode ser traduzido em um profissional mais bem formado e melhor qualificado e num retorno para a sociedade em avanços nos serviços de saúde pública com fármacos mais eficazes, que provoquem menos efeitos colaterais e mais acessíveis à população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARBOSA, C.M.; SAKATE, C.; CAMPRESI, A.C.; VAILATI, M.C.F.; MORAES, L.F.; TAKAHIRA, R.K. Avaliações hematológicas e bioquímicas do uso de diclofenaco de sódio, meloxicam e firocoxibe em ratos. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.* v.47 n.2 São Paulo, 2010.
- BATISTA JR, J. Situações de aprendizagem: simulação baseada em tecnologia da informação. In: VI Encontro Nacional de Coordenadores de Cursos de Farmácia. Brasília, 2010.
- BÖHM, H.-J. AND SCHNEIDER, G. (eds) (2008) *Frontmatter*, In *Virtual Screening for Bioactive Molecules*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany.
- CARVALHO, I.; PUPO, M.T.; BORGES, Á.D.L.; BERNARDES, L.S.C. Introdução a modelagem molecular de fármacos no curso experimental de Química Farmacêutica. *Química. Nova*, v.26, p. 428-438, 2003.
- FieldAlign Version 1.0.2, 2007, Cresset, (<http://www.cresset-group.com>).
- International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), *Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1998)*, *Pure Appl. Chem.*, v.70, p.1129-1143, 1998.
- LEMMEN, C.; LENGAUER, T. Computational methods for the structural alignment of molecules. *J. Comput. Aid. Mol. Des.* v.14, p.215-232, 2000.
- MarvinSketch Version 5.3.0.2, 2010, ChemAxon, (<http://www.chemaxon.com>).
- RODRIGUES, C.R. Processos modernos no desenvolvimento de fármacos: Modelagem molecular. *Sociedade Brasileira de Química – Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola*, v3, p.43-49, 2001.
- ROWLINSON, S.W.; KIEFER, J.R.; PRUSAKIEWICZ, J.J.; PAWLITZ, J.L.; KOZAK, K.R.; KALGUTKAR A.S.; STALLINGS, W.C.; KURUMBAIL, R.G.; MARNETT, L.J. A novel mechanism of cyclooxygenase-2 inhibition involving interactions with Ser-530 and Tyr-385. *J. Biol. Chem.* v.278, p.45763-69, 2003.
- SANTOS, H.F. O conceito da modelagem molecular. *Cadernos temáticos de Química Nova na escola*, v.4, p.4-5, 2001.
- SOUZA, J.B.A.S.P. *Actividade biológica de derivados do ácido cafeico: Efeito antioxidante e anti-inflamatório*. Mestrado em Controle de Qualidade. Faculdade de Farmacia da Universidade do Porto, 2008.
- SZABO, A.; OSTLUND, N.S. *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*, McGraw-Hill: New York, 1989.
- THOMSEN, R.; CHRISTENSEN, M.H. MolDock: A New Technique for High-Accuracy Molecular Docking, *J. Med. Chem.*, v.49, p. 3315-3321, 2006.
- VANE J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for Aspirin-like drugs. *Nat New Biol*; v.231, p.232-5, 1971.