

INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA TRIAGEM DE MEDICAMENTOS E A APLICAÇÃO DE MACHINE LEARNING NA TECNOLOGIA FARMACÊUTICA

ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN MEDICATION SCREENING AND THE APPLICATION OF MACHINE LEARNING IN PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

Kevellyn Nobre Schwanz, acadêmico, UNIVC, kevellyn.shwanz@ivceduc.onmicrosoft.com

Wildenaik Costa Gonçalves, acadêmico, UNIVC, wilcostagoncalves@gmail.com

Resumo: A indústria farmacêutica e a ciência de desenvolvimento de medicamentos enfrentam uma necessidade urgente de adotar novas tecnologias, especialmente na era da saúde digital e da inteligência artificial (IA). Nos últimos cinco anos, a aplicação de algoritmos e IA tem sido frequentemente descrita como uma revolução no setor farmacêutico. Este artigo visa explorar como a Inteligência Artificial está sendo aplicada no processo de triagem de medicamentos (Screening de Fármacos) o papel do Machine Learning na tecnologia farmacêutica, a relevância dos algoritmos para resolver problemas e criar novos medicamentos. Para isso, o estudo realiza uma revisão bibliográfica exploratória de artigos científicos disponíveis em bases de dados como Scielo, PubMed e Google Acadêmico. Um aspecto crucial no design de fármacos é a escolha de candidatos que apresentem propriedades desejadas, como biodisponibilidade, bioatividade e toxicidade. Algoritmos, como Machine Learning e redes neurais, são empregados para triagem virtual com base na viabilidade de síntese, bem como para prever atividade e toxicidade in vivo. A utilização de algoritmos tem se mostrado eficaz, facilitando o desenvolvimento de novas drogas e a resolução de problemas existentes.

Palavras-chave: Inteligência Artificial. Machine Learning. Medicamentos.

Abstract: The pharmaceutical industry and drug development science face an urgent need to adopt new technologies, especially in the era of digital health and artificial intelligence (AI). Over the past five years, the application of algorithms and AI has often been described as a revolution in the pharmaceutical sector. This article aims to explore how Artificial Intelligence is being applied in the drug screening process, the role of Machine Learning in pharmaceutical technology, the relevance of algorithms to solve problems and create new medicines. To this end, the study carries out an exploratory bibliographic review of scientific articles available in databases such as Scielo, PubMed and Google Scholar. A crucial aspect in drug design is the choice of candidates that present desired properties, such as bioavailability, bioactivity and toxicity. Algorithms such as Machine Learning and neural networks are employed for virtual screening based on synthesis feasibility as well as to predict in vivo activity and toxicity. The use of algorithms has proven to be effective, facilitating the development of new drugs and the resolution of existing problems.

Keywords: Artificial intelligence. Machine Learning. Medicines.

1. INTRODUÇÃO

Segundo o Ministério da Ciência, Economia e Inovação a IA (Inteligência Artificial) é uma tecnologia transformadora que por meio dela se torne viável o uso para soluções de impasses rotineiros e também com poder para revolucionar a sociedade e aprimorar nossos modelos de trabalhos, de aprendizagens, de qual forma podemos evoluir nossa comunicação. O que pode gerar retornos benéficos para a população como a qualidade de vida e resoluções de problemas.

Desde a criação da IA (Inteligência Artificial), pode-se notar um avanço específico e veloz em áreas como a mecânica, automação industrial, educação, gestão empresarial e agora conseguimos observar sua participação nos segmentos da ciência e saúde. No quesito farmácia, temos a aplicação da IA e várias partes como: linha de produção e rotulagem de fármacos, testagem de fármacos, análise de dados, criação e descoberta de novos medicamentos, aprimoramento de formulações existentes e também o uso de Machine learning, que é um conceito onde encontramos um processo computacional que utiliza uma variedade de algoritmos para realizar previsões inteligentes com base em um extenso conjunto de dados (data set) (Koromina et al., 2019).

Sua aplicabilidade está diretamente ligada descoberta de novos fármacos onde podemos ter sua atuação em otimizações de formulações para previsão de estabilidade e solubilidade, outra área da farmácia que temos como uso é a gestão de distribuição de medicamentos, o Machine learning auxilia na previsão de demanda e distribuição de cada item, nos atendimentos farmacêuticos encontramos os chatbotd que consegue apoiar o paciente e retirar suas dúvidas de posologias e evitar interações medicamentosas, nos ensaios clínicos podemos notar a seleção de adjuvantes e compostos melhores para cada formulação, ajudando na eficácia do medicamento. Com uma vasta e extensa aplicabilidade na área da farmácia Machine learning é uma ferramenta que conquistou seu espaço em vários segmentos de toda área farmacêutica, sendo indispensável para o avanço farmacológico e seu retorno para a sociedade.

2. MÉTODOS

Este estudo foi conduzido por meio de uma pesquisa bibliográfica e qualitativa. O primeiro procedimento metodológico consistiu no levantamento de dados e

informações em bases de dados e fontes científicas relevantes. Foram consultados artigos disponíveis no Google Acadêmico, PubMed, SciELO, além de revistas eletrônicas e revisões bibliográficas, com o objetivo de reunir conteúdos que pudessem sustentar a pesquisa e contribuir para o alcance do objetivo proposto. Para a seleção das fontes, os critérios de inclusão foram definidos pela relevância dos títulos e resumos em relação ao tema central da pesquisa, resultando em uma amostra inicial de 20 artigos pertinentes. Destes, 11 foram excluídos devido a desvios de tema ou pela falta de relevância específica ao estudo. Após a seleção final, foi realizada uma revisão de literatura, direcionada à análise de contextos e situações similares ao da problemática investigada, buscando incorporar conhecimentos prévios e as abordagens mais recomendadas sobre o assunto (Gil, 2008).

2.1 REFERENCIAL TEÓRICO

A indústria farmacêutica e a ciência de desenvolvimento de medicamentos enfrentam uma necessidade urgente de adotar novas tecnologias, especialmente na era da saúde digital e da inteligência artificial (IA). Nos últimos cinco anos, a aplicação de algoritmos e IA tem sido frequentemente descrita como uma revolução no setor farmacêutico (Koromina et al., 2019). Nos últimos anos, tem-se observado um aumento significativo na complexidade e no aprimoramento dos algoritmos de aprendizado de máquina, que são empregados em diversas áreas, desde buscas básicas na Internet até robôs em ambientes totalmente automatizados e veículos autônomos (Ekins, 2016). Sempre que usamos nossos smartphones com software de reconhecimento de voz, realizamos pesquisas ou compras online, ou acessamos redes sociais como Facebook, Instagram ou Twitter, somos apresentados a sugestões de amigos para conexão ou a produtos relacionados, em questão de segundos. Dessa forma, estamos constantemente rodeados por tecnologias que utilizam aprendizado de máquina para antecipar nossas necessidades, muitas vezes antes mesmo de termos plena consciência delas. O aprendizado de máquina, ou *machine learning*, é uma ferramenta que se originou da inteligência artificial (IA), uma área da computação que busca replicar, aprimorar ou expandir a inteligência

humana e sua capacidade de raciocinar, tomar decisões e resolver problemas. A IA vem sendo amplamente aplicada em diversas áreas, como assistência pessoal, automação, gestão empresarial, educação, além de saúde e biotecnologia. Nesses últimos setores, a IA apoia desde o uso de dispositivos médicos até a indústria farmacêutica, auxiliando nos processos de tratamento, pesquisa e desenvolvimento (P&D) de novos medicamentos (Tsang et al., 2017). O processo de P&D de novos medicamentos envolve desde a identificação inicial do composto até a fase dos estudos clínicos, demandando um investimento financeiro elevado e de longo prazo (Zhong et al., 2018). O custo médio gira em torno de três bilhões de dólares, e o ciclo completo pode levar de 10 a 15 anos, com uma taxa de sucesso de apenas 13% até a aprovação final. Essas baixas taxas de sucesso se devem, em grande parte, a questões de biodisponibilidade e toxicidade. Diante disso, o desenvolvimento, aprimoramento e aplicação da IA no processo de descoberta de medicamentos têm se mostrado fundamentais. O uso da IA no desenvolvimento de fármacos é altamente promissor, pois torna o processo mais ágil e econômico. Atualmente, a IA na P&D de medicamentos abrange a previsão de propriedades moleculares e seu comportamento futuro, incluindo características físico-químicas como solubilidade, lipofilicidade, higroscopicidade, perfil térmico e taxa de dissolução. Além disso, a IA contribui para a criação de formulações mais eficazes e seguras, permitindo avaliações *in silico* de propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, como absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME), além de prever eventos adversos, seletividade do alvo e toxicidade (Kumar et al., 2016). Todas essas possibilidades aumentam o aproveitamento dos recursos e do tempo de pesquisa, pois, se uma molécula não se mostrar adequada para um alvo específico, a IA pode sugerir outras aplicações potenciais para a mesma molécula. Algoritmos empregados na inteligência artificial, especialmente no aprendizado de máquina, que permitem essas previsões importantes incluem técnicas como floresta aleatória (RF), redes neurais artificiais (RNA), regressão logística (LR), classificação bayesiana ingênua (NBC), k-vizinhos mais próximos (KNN) e mínimos quadrados parciais (PLS). No entanto, ao contrário dos métodos tradicionais de aprendizado de máquina, que se baseiam em características manualmente programadas, os métodos de aprendizado profundo, ou *deep learning*, representam uma mudança significativa, pois conseguem aprender padrões diretamente a partir dos dados

de entrada. Isso significa que são capazes de transformar recursos simples em representações mais complexas por meio da extração em múltiplas camadas, reduzindo erros de generalização (Zhong et al., 2018). Esse avanço indica que praticamente qualquer área que dependa da identificação de padrões e conexões em grandes volumes de dados pode ser aprimorada pela IA. A *Figura 1* esclarece de forma clara a definição e a aplicação da inteligência artificial no setor da saúde, abrangendo seus dois principais subconjuntos: aprendizado de máquina e aprendizado profundo. Adicionalmente, a figura apresenta uma categorização do aprendizado de máquina, destacando algumas de suas funções, que serão abordadas mais adiante.

Figura 1

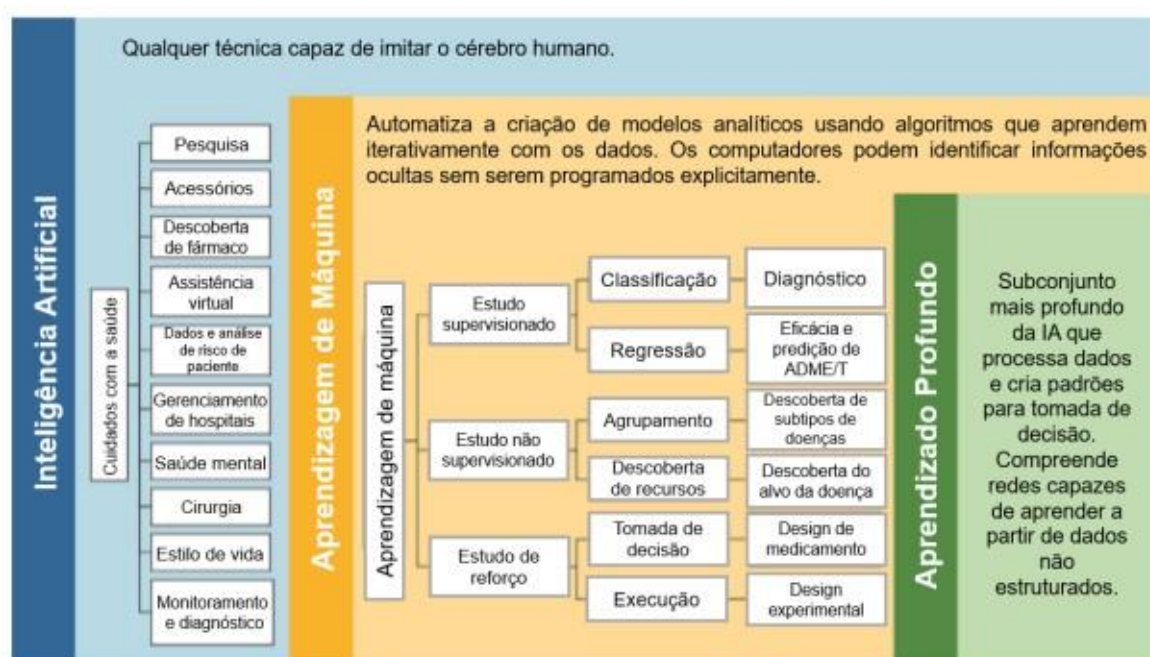


Figura 1. Uso da inteligência artificial na saúde e seus subconjuntos: aprendizado de máquina e aprendizado profundo (Mak et al., 2019, adaptado).

Para explorar as diversas aplicações da inteligência artificial nas indústrias farmacêuticas, especialmente na pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos, é fundamental ressaltar a importância da criação e do aprimoramento contínuo dos bancos de dados bioquímicos, que oferecem recursos valiosos para a busca de novos fármacos. Muitas vezes, a estrutura tridimensional (3D) do alvo molecular selecionado não está disponível, o que pode afetar a priorização das estratégias de desenvolvimento. Contudo, os

avanços significativos em genômica e proteômica, junto com as inovações computacionais, resultaram em um aumento considerável na quantidade de alvos moleculares com estruturas 3D acessíveis em bancos de dados.

3. MACHINE LEARNING

Machine Learning é um conceito que se refere ao processo computacional que utiliza uma variedade de algoritmos para realizar previsões inteligentes com base em um extenso conjunto de dados (data set), visando atingir uma tarefa específica e gerar um resultado determinado. Esses algoritmos são considerados "soft coded" na medida em que adaptam automaticamente sua estrutura através da repetição (ou seja, da experiência), tornando-se mais eficazes na execução das tarefas (11,12). Esse processo de aprendizado automático é chamado de "treinamento" (*training*), durante o qual são fornecidas amostras de dados de entrada—denominadas "dados de treinamento" (*training data*) —junto com suas soluções correspondentes. O algoritmo é ajustado para não apenas produzir o resultado desejado quando apresentado aos dados de treinamento, mas também para prever resultados a partir de novos dados (12,13). Em outras palavras, no aprendizado de máquina, o computador é treinado ao "exibir" uma grande quantidade de dados para um algoritmo que aprende autonomamente a relação entre o fenômeno e os parâmetros que o descrevem.

3.1 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A triagem virtual passou a ser amplamente utilizada na década de 1990, especialmente nas etapas iniciais da pesquisa voltada à identificação de novas moléculas com atividade biológica. Esse método representa um dos avanços mais significativos no desenvolvimento de fármacos, pois, por meio de algoritmos e softwares, permite orientar a seleção de moléculas bioativas que modulam a atividade dos alvos biológicos desejados, facilitando a identificação de novos candidatos a medicamentos e acelerando o processo de planejamento (Rodrigues et al., 2012). Algoritmos como *machine learning* (aprendizado de máquina), *support vector machines* (máquinas de vetor de suporte) e redes neurais são amplamente aplicados em triagens virtuais, auxiliando tanto na

análise da viabilidade de síntese quanto na previsão de atividade e toxicidade in vivo. No desenvolvimento de fármacos, um fator essencial é selecionar candidatos que apresentem um conjunto específico de propriedades desejáveis, como biodisponibilidade, bioatividade e toxicidade. A inteligência artificial desempenha um papel fundamental em cada etapa do desenvolvimento de medicamentos, com estratégias bem definidas para otimizar todo o processo. Os termos *lead* e *hit-to-lead* referem-se a compostos químicos ou ligantes potenciais que podem servir como base para novos medicamentos. Após serem identificados, suas estruturas químicas se tornam um ponto de partida para modificações futuras em direção ao efeito terapêutico pretendido (Mak et al., 2019). Essa estratégia abrange dois tipos principais: a triagem baseada na estrutura do alvo molecular (Figura 2), que utiliza a estrutura tridimensional do alvo para prever. A estratégia inclui compostos que conseguem interagir com o sítio receptor com base em sua afinidade, utilizando cálculos de acoplamento (docking), e a triagem baseada em ligantes (Figura 3), que identifica características moleculares com bioatividade. Esse método parte do princípio de que estruturas semelhantes podem apresentar atividades similares, usando informações de bancos de dados. Assim, métodos computacionais aliados ao aprendizado de máquina têm sido amplamente aplicados na triagem virtual, apresentando altos índices de sucesso. Como resultado, os bancos de dados de ligantes em estudos de HTS são continuamente enriquecidos, contribuindo para a redução de custos em pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos.

Figura 2

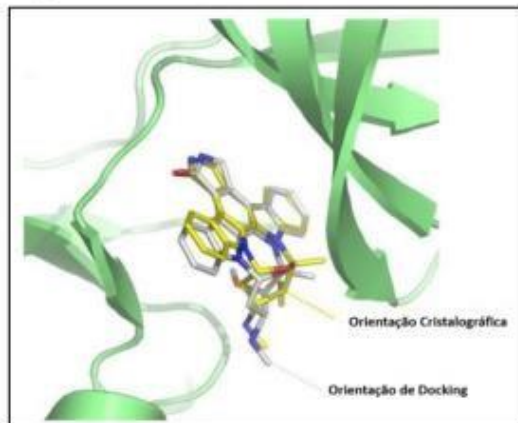


Figura 5: Triagem baseada em estrutura do alvo molecular. Modo de ligação experimental (orientação cristalográfica) e a orientação de *docking* (cálculo com o GOLD) (Rodrigues *et al.*, 2012).

Figura 3

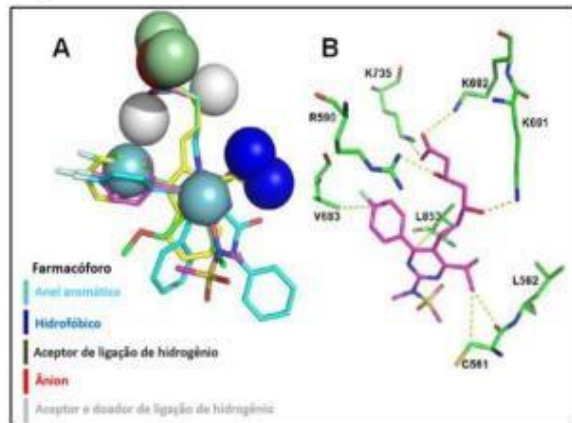


Figura 6: Triagem baseada em ligantes. Em A, um modelo farmacofórico e em B, as interações dos grupamentos farmacofóricos (Rodrigues *et al.*, 2012).

Além disso, um modelo adversário de autoencoder (um tipo específico de RNA) pode ser treinado para gerar impressões digitais moleculares, refinando a busca em bases de dados com maior rapidez. Esse método foi aplicado em potenciais agentes antineoplásicos, treinando o algoritmo com dados da linhagem celular tumoral NCI-60 para 6.252 compostos avaliados na linhagem celular MCF 7. A camada de saída foi utilizada para realizar o rastreamento. compostos com potenciais propriedades antineoplásicas entre 72 milhões de moléculas disponíveis no PubChem (Kadurin *et al.*, 2017).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar dos avanços significativos na aplicação da inteligência artificial, ainda existem desafios a serem enfrentados, como o alto custo de computação, a necessidade de amplos conjuntos de dados para treinamento, questões relacionadas à qualidade dos dados, dificuldades no compartilhamento de informações clínicas e a falta de transparência nos modelos de inteligência artificial. A inteligência artificial abrange tanto o *Machine Learning* (aprendizado de máquina) quanto o *deep learning* (aprendizado profundo), e esses modelos podem ser aplicados em diversos processos, incluindo a descoberta de novos medicamentos, pesquisa pré-clínica, pesquisa clínica e estudos póscomercialização.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

EKINS, Sean. The Next Era: **deep learning in pharmaceutical research**. **Pharmaceutical Research**, v. 33, n. 11, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-016-2029-7>. Acesso em: 20 outubro. 2024.

GIL, Antônio Carlos. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 5. ed. São Paulo, 2008.

KADURIN, A. et al. **The cornucopia of meaningful leads: applying deep adversarial autoencoders for new molecule development in oncology**. *Oncotarget*, v. 8, n. 7, 2016.

Koromina, M., Pandi, M. T., & Patrinos, G. P. (2019). **Rethinking drug repositioning and development with artificial intelligence, machine learning, and omics**. *Omics: a journal of integrative biology*, 23(11), 539-548.

KUMAR, R. et al. **Prediction of Metabolism of Drugs using Artificial Intelligence: how far have we reached?** *Current Drug Metabolism*, v. 17, n. 2, 2016.

MAK, K.; PICHKA, M.. **Artificial intelligence in drug development: present status and future prospects**. *Drug Discovery Today*, v. 24, n. 3, 2019.

RODRIGUES, R. et al. **Estratégias de Triagem Virtual no Planejamento de Fármacos**. *Revista Virtual Química*, v.4, n.6, 2012.

TSANG, L. et al. **The Impact of Artificial Intelligence on Medical Innovation in the European Union and United States**. *Intellectual Property & Technology Law Journal*, 2017.

ZHONG, F. et al. **Artificial intelligence in drug design**. *Science China Life Sciences*, v. 61, n. 10, 2018.

CHEN, H. et al. **The rise of deep learning in drug discovery**. *Drug Discovery Today*, v. 23, n. 6, p. 1241-1250, 2018.

TOPOL, E. J. **High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence.** *Nature Medicine*, v. 25, n. 1, p. 44-56, 2019.

DÍAZ, Ó.; CÁRDENAS, M. **Machine learning in drug development: advances and challenges.** *Pharmaceutical Research*, v. 38, n. 9, p. 1525-1540, 2021.

MAK, K. K.; PICHKA, M. R. **Artificial intelligence in drug development: present status and future prospects.** *Drug Discovery Today*, v. 24, n. 3, p. 773-780, 2019.

HARRER, S. et al. **Artificial intelligence for clinical trial design.** *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 40, n. 8, p. 577-591, 2019.

VAMATHEVAN, J. et al. **Applications of machine learning in drug discovery and development.** *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 18, n. 6, p. 463-477, 2019.