



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS - UFAM
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA - ICET
CURSO DE FARMÁCIA



MATHEUS RENAN BEZERRA SALES

**REVISÃO INTEGRATIVA DO USO DA INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA ÁREA DA
SAÚDE**

ITACOATIARA - AM

2024

MATHEUS RENAN BEZERRA SALES

**REVISÃO INTEGRATIVA DO USO DA INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA ÁREA DA
SAÚDE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Farmácia da Universidade Federal do
Amazonas (UFAM), como requisito para obtenção
do título de Farmacêutico.

Orientador: Prof(a) Dr(a) Cristiane Vizioli de Castro Ghizoni

**ITACOATIARA - AM
2024**

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

S163r Sales, Matheus Renan Bezerra
Revisão integrativa do uso da inteligência artificial em pesquisas farmacêuticas. / Matheus Renan Bezerra Sales . 2024
46 f.: il. color; 31 cm.

Orientadora: Cristiane Vizioli de Castro Ghizoni
TCC de Graduação (Farmácia) - Universidade Federal do Amazonas.

1. Inteligência artificial. 2. Pesquisa farmacêutica. 3. Machine learning. 4. Deep learning. 5. Descoberta de medicamentos. I. Ghizoni, Cristiane Vizioli de Castro. II. Universidade Federal do Amazonas III.
Título

MATHEUS RENAN BEZERRA SALES

**REVISÃO INTEGRATIVA DO USO DA INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA ÁREA DA
SAÚDE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Farmácia da Universidade Federal do
Amazonas (UFAM) como requisito obtenção do
título

Este trabalho foi defendido e aprovado pela banca em 27/03/2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof(a) Dr(a) Cristiane Vizioli de Castro Ghizoni - UFAM
Orientadora

Prof. Ms. Victor Celso Cavalcanti Capibaribe - UFAM
Avaliador

Prof(a) Dr(a) Shélida Vasconcelos Braz - UFAM
Avaliador

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me dar esta oportunidade de expressar minha fé neste documento, a minha família pelo apoio e carinho incondicional durante todo o processo. Agradeço aos meus professores e orientadores pela paciência, sabedoria e orientação valiosa. Aos meus colegas, pelo companheirismo e pelos momentos de aprendizado compartilhados durante todas as etapas da graduação. E, finalmente, agradeço a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho. O desenvolvimento foi desafiador, mas cada obstáculo superado tornou esta fase memorável.

*“Pois onde estiver o teu tesouro, aí estará
também o teu coração.”*

(Mateus 6:21)

RESUMO

A inteligência artificial (IA) está revolucionando o campo da descoberta e desenvolvimento de medicamentos, oferecendo soluções inovadoras para desafios complexos e custosos. A digitalização crescente dos dados impulsionou a aplicação da IA em várias esferas da sociedade, incluindo o setor farmacêutico, onde tem sido instrumental na otimização e aceleração do processo de pesquisa. Este trabalho teve como objetivo demonstrar a importância do uso e compreensão funcional da IA em pesquisas farmacêuticas, com foco no desenvolvimento de medicamentos. Dessa forma, foi feita uma revisão integrativa utilizando plataformas acadêmicas de livre acesso e selecionados os estudos que abordavam a temática desse trabalho publicados nos últimos 10 anos. A IA pode ser usada em fases do processo de desenvolvimento de medicamentos, desde a descoberta até a comercialização, destacando seu impacto na economia e eficiente de novos agentes farmacêuticos com propriedades desejadas. A combinação de IA e tecnologia em design de medicamentos tem facilitado a previsão de atividades farmacêuticas, propriedades físico-químicas, farmacogenética, distribuição, metabolismo e toxicidade, além de relações quantitativas estrutura-propriedade ou relações quantitativas estrutura-atividade (QSAR/QSPR). O uso de métodos de aprendizagem profunda (DL) tem impulsionado a evolução dos métodos de aprendizado de máquina (ML), permitindo uma análise mais precisa e eficiente dos grandes conjuntos de dados disponíveis para pesquisa e desenvolvimento de medicamentos. Embora os avanços na aplicação da IA no desenvolvimento de medicamentos sejam promissores, ainda existem muitos desafios, como a necessidade de conjuntos de dados robustos para treinamento em DL e aprimoramentos na precisão dos métodos. No entanto, a utilização da IA na farmacologia e na identificação de novos alvos terapêuticos destaca seu potencial para revolucionar a abordagem no tratamento de uma variedade de doenças, promovendo avanços significativos na saúde pública.

Palavras-chave: Inteligência artificial; pesquisa farmacêutica; descoberta de medicamentos; *Machine learning*; *Deep learning*.

ABSTRACT

Artificial intelligence (AI) is revolutionizing the field of drug discovery and development, offering innovative solutions to complex and costly challenges. The increasing digitization of data has propelled the application of AI across various sectors of society, particularly within the pharmaceutical industry, where it has played a pivotal role in optimizing and accelerating the research process. This study aimed to demonstrate the importance of utilizing and comprehending the functional aspects of AI in pharmaceutical research, specifically focusing on drug development. An integrative review was conducted using freely accessible academic platforms, selecting studies addressing the theme of this work published in the last 10 years. AI can be employed throughout the drug development process, from discovery to commercialization, highlighting its impact on the economic and efficient creation of new pharmaceutical agents with desired properties. The combination of AI and drug design technology has facilitated the prediction of pharmaceutical activities, physicochemical properties, pharmacogenetics, distribution, metabolism, and toxicity, as well as quantitative structure-property or structure-activity relationships (QSAR/QSPR). The use of deep learning (DL) methods has driven the evolution of machine learning (ML) techniques, enabling a more precise and efficient analysis of the vast datasets available for drug research and development. While the advancements in AI application in drug development are promising, numerous challenges persist, such as the need for robust datasets for DL training and enhancements in method accuracy. Nevertheless, the utilization of AI in pharmacovigilance and the identification of new therapeutic targets underscore its potential to revolutionize the approach to treating a variety of diseases, fostering significant advancements in public health.

Keywords: Artificial intelligence; pharmaceutical research; drug discovery; Machine learning; Deep learning.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Aplicações da Inteligência Artificial, “ <i>Machine Learning</i> ” e “ <i>Deep Learning</i> ” na área da saúde.	16
Figura 2: Mapa conceitual da metodologia.....	23
Figura 3: Parcerias entre o uso de inteligência artificial por empresas farmacêuticas e as áreas de colaboração no desenvolvimento medicamentos	34
Figura 4: Inteligência Artificial para integrar dados multiômicos (epigenética, genômica, proteômica e metabolômica) para identificação de alvos.	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Trabalhos selecionados na revisão integrativa.....	25
Tabela 2: Resumo dos programas de implementação de Inteligência Artificial no design de medicamentos	33
Tabela 3: Repositórios comumente usados relacionados a doenças humanas, alvos de medicamentos, genômica e redes biológicas.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AI e IA: Artificial intelligence - Inteligência Artificial

BDW: Biomedical Data Warehouse – Armazém de dados biomédicos

CDW: Clinical Data Warehouse – Armazém de dados clínicos

CNNs: Convolutional Neural Networks - Redes Neurais Convolucionais

DL: Deep Learning - Aprendizado Profundo

DNN: Deep Neural Networks - Redes Neurais Profundas

EHRs: Electronic Health Records - Registros Eletrônicos de Saúde

FDA: Food and Drug Administration - A Agência de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos

LASSO: Least Absolute Shrinkage and Selection Operator - Operador de Redução de Encolhimento e Seleção Mínima Absoluta

PARP: Inibidores de poli ADP-Ribose Polimerase

PNL: Natural Language Processing - Processamento de Linguagem Natural

QSPR: Quantitative structure-property relationships - Relações quantitativas estrutura-propriedade

QSAR: Quantitative structure-activity relationships - Relações quantitativas estrutura-atividade

RNNs: Recurrent Neural Networks - Redes Neurais Recorrentes

RWD: Real-World Data – dados do mundo real

SNC: Sistema Nervoso Central

SVM: Support Vector Machine - Máquina de Vetores de Suporte

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1	INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL.....	14
2.2	MACHINE LEARNING	15
2.3	“DEEP LEARNING” E “NATURAL LANGUAGE”	16
2.4	“BIG DATA”	18
2.5	INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA PESQUISA DE MEDICAMENTOS	19
2.5.1	“Quantitative Structure-Activity Relationships” - QSAR.....	19
2.5.2	“Virtual screening”	20
2.5.3	“K-nearest neighbors”	20
3	OBJETIVO	21
4	METODOLOGIA	22
5	RESULTADOS	24
5.1	DESCRIÇÃO DOS TRABALHOS SELECIONADOS	24
5.2	TABELA COM OS TRABALHOS INCLUIDOS NA REVISÃO INTEGRATIVA	25
5.3	IA DISPONÍVEIS E EM DESENVOLVIMENTO	33
5.4	IA DE ORGANIZAÇÕES OU INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	34
5.5	CARACTERÍSTICAS IMPORTANTES ABORDADAS NOS ESTUDOS ...	35
6	DISCURSÕES	37
6.1	FIGURAS, TABELAS E OBSERVAÇÕES	37
6.2	QUESTIONAMENTOS GERAIS	40
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
8	REFERÊNCIAS	42

1 INTRODUÇÃO

Os avanços tradicionais nas pesquisas farmacêuticas nos mais diversos campos de atuação profissional podem ser demorados e custosos. No entanto, nas últimas décadas, novas opções de otimização de trabalho surgiram para beneficiar os pesquisadores, como a Inteligência Artificial (IA). Nesse sentido, as inovações proporcionadas pela IA tem se destacado, em relação ao campo tradicional, como um diferencial na abordagem de possíveis descobertas e desenvolvimento de medicamentos, e de estruturas moleculares (Grupta *et al.*, 2021).

No âmbito farmacêutico, há uma complexidade nas etapas, desde a identificação de alvos até os ensaios pré-clínicos, representando um desafio considerável para pesquisadores e profissionais da área. Os métodos tradicionais, acabam que muitas vezes, enfrentam limitações em termos de tempo e recursos, o que impulsiona a busca por soluções mais eficientes e precisas. É nesse cenário que a IA torna-se uma ferramenta capaz de transformar a forma como é enfrentado esses desafios (Roda, 2022).

Ao integrar algoritmos de “*deep learning*” (aprendizagem profunda) e “*machine learning*” (aprendizado de máquina), a IA oferece a capacidade de processar grandes conjuntos de dados, identificar padrões complexos e realizar previsões com base em informações multidirecionadas. Essas abordagens não apenas aceleram o processo de triagem de compostos, mas também podem aprimorar a seleção de alvos potenciais, como: a síntese de peptídeos, a avaliação de toxicidade e as propriedades físico-químicas dos medicamentos (Roda, 2022).

Ao abordar os diferentes aspectos da IA, percebe-se sua variada capacidade de aplicações, que se estendem desde o processamento de linguagem natural (PNL; que é a área na qual o computador analisa a linguagem humana) até raciocínio e resolução de problemas. O “*machine learning*” (aprendizado de máquina), pode ser subdividido em categorias como aprendizado supervisionado, não supervisionado e profundo, sendo um instrumento essencial, principalmente nas áreas de “*machine vision*” (visão de máquina; onde o sistema analisa uma imagem para tomar uma decisão ou fazer uma classificação) e PNL (Braz, 2022).

A história da IA na área da saúde data de meados da década de 1950 com ensaios simples como testes de viragem (titulação ácido-base), enquanto hoje é

aplicada em ensaios clínicos avançados, o que demonstra sua evolução e aceitação crescente no meio científico e médico. O surgimento de ferramentas de IA na endoscopia, o desenvolvimento de aplicativos baseados em “cloud” (nuvem; no qual há a possibilidade de acesso, execução e armazenamento pela internet) aprovados pela “*Food and Drugs Administration*” (administração de alimentos e drogas; FDA) e a aplicação em áreas como gastroenterologia indicam uma adaptação progressiva da tecnologia na prática clínica (Gupta *et al.*, 2021).

A IA é autorizada no Brasil de acordo com as diretrizes da PL nº21/2020, e pode participar na indústria farmacêutica e de saúde, impactando positivamente em áreas essenciais que vão desde a pesquisa inicial até o acompanhamento pós-lançamento (Bismarck, 2020). Essas aplicações acabam impulsionando os métodos existentes e também abrem novos meios para a investigação médica. A IA pode responder a desafios gerais ou específicos, como: gestão de dados complexos, aprimoramento da eficácia dos ensaios clínicos, desenvolvimento mais rápido e econômico de medicamentos, pesquisa e descoberta eficientes, e também do monitoramento eficaz pós-comercialização (Gupta *et al.*, 2021).

Considerando o exposto, este trabalho explora a capacidade de interseção entre tecnologia e pesquisas farmacêuticas no âmbito de IA e os ensaios pré-clínicos, destacando como essa convergência molda o futuro das pesquisas médicas. Dessa forma, é necessário analisar as características essenciais de IA buscando entender como essa tecnologia pode ser utilizada, proporcionando novas opções na pesquisa e descoberta de medicamentos, em estudos de casos clínicos e outros desafios. Este estudo também visa contribuir para uma compreensão geral do papel da IA em pesquisas farmacêuticas, principalmente na área da saúde, na perspectiva de melhoria dos métodos tradicionais, impulsionando também o foco em: eficácia, eficiência e inovação no setor.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

A Inteligência Artificial (IA) pode ser definida como a capacidade de uma máquina para reproduzir competências semelhantes às humanas como é o caso do raciocínio, a aprendizagem, o planejamento e a criatividade. É um campo da ciência e da engenharia que se preocupa com a compreensão computacional do que é comumente chamado de comportamento inteligente (Ramesh *et al.*, 2004).

Na área da saúde começou em 1950 com os testes de viragem nos ensaios químicos. Em 1975, surgiu o primeiro recurso de pesquisa em computadores para medicina, focando a importância da IA nos cuidados de saúde. A década de 2000 trouxe a “*deep learning*” (aprendizado profundo; DL; algoritmos utilizados para organização de dados para o aprendizado das máquinas), e em 2007 surge o DeepQA (uma arquitetura de sistemas cognitivos), permitindo a expansão do uso da IA na saúde. Em 2010 o “*Computer-Aided Diagnosis*” (diagnóstico auxiliados por computador; CAD) foi usado na endoscopia, seguido pelo primeiro Pharmbot (chatbot; um sistema de informações sobre medicamentos) em 2015. O ano de 2017 marcou a efetiva integração da IA na saúde com o lançamento do primeiro aplicativo DL baseado em nuvem aprovado pela FDA. Após surgiram os ensaios de IA em gastroenterologia, consolidando sua aplicação na prática médica (Grupta *et al.*, 2021).

A IA avançou também desde meados de 1950 na área de medicamentos, sendo utilizada para auxiliar novas descobertas, e ganhando impulso com o estudo de “*Quantitative Structure-Activity Relationship*” (relações quantitativas estrutura-atividade; QSAR) na década de 1960. Inicialmente e até a década de 1990, eram utilizadas técnicas mais simples, como regressões lineares e descritores químicos básicos, por exemplo os que trabalham com tipo atômico e seus fragmentos (Zhu, 2020). Com o desenvolvimento de novos descritores químicos foi possível avanços como os topológicos e as impressões digitais moleculares, ampliando a capacidade de modelagem (Hamet, 2017). A seleção desses descritores evoluiu com métodos mais avançados, incluindo algoritmos genéticos e recozimento simulado (técnica avançada de otimização de descritores químicos). Na transição das décadas de 1990 a 2000, foram deixados de lado as regressões lineares e passou-se a adotar métodos

mais complexos de aprendizado de máquina, como “k-vizinhos” (algoritmos variáveis próximos), máquinas de vetores de suporte e variáveis aleatórias (Zhu, 2020).

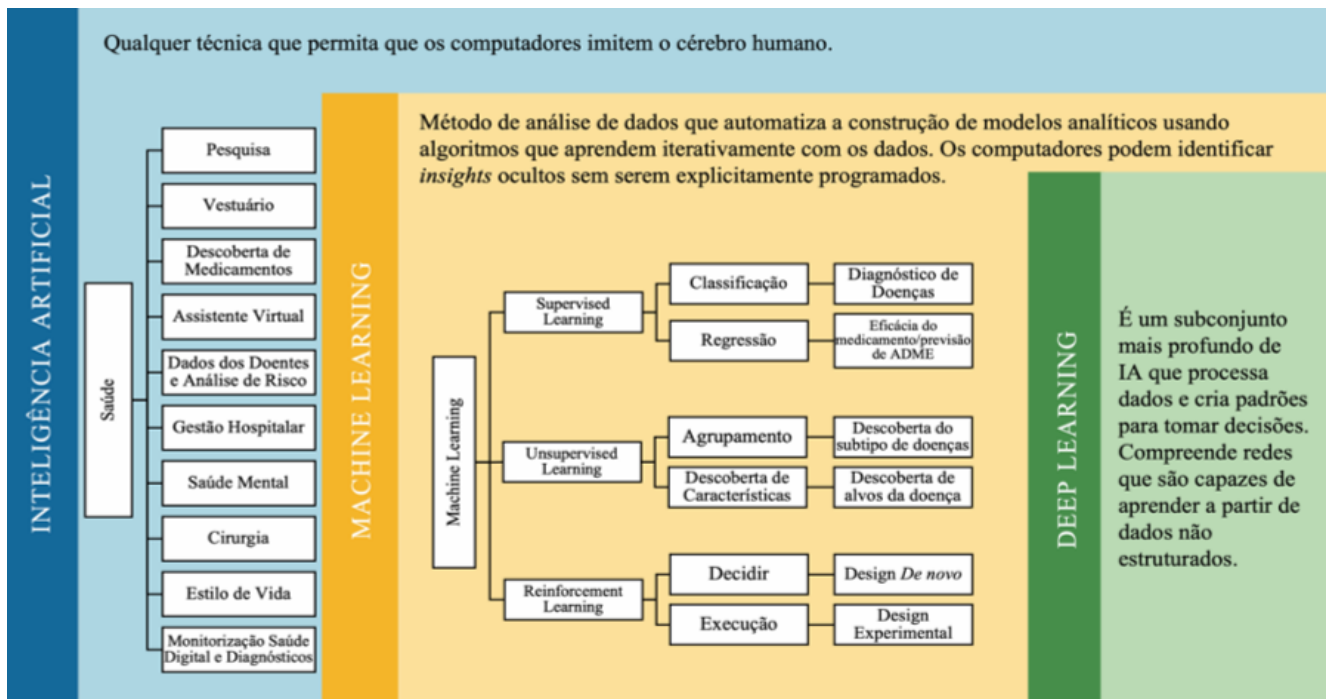
A validação rigorosa dos modelos, por meio de técnicas como validações cruzadas e experimentais, tornou-se uma prática essencial. A consideração do "domínio de aplicabilidade" também passou a ser padrão na criação de modelos. Com o passar dos anos a modelagem QSAR aliada a outros estudos relevantes, consolidou-se como uma prática comum, refletindo os avanços da IA. O aumento do poder computacional e a disponibilidade de dados adicionais possibilitaram a adoção de técnicas mais avançadas, como as redes neurais em grande escala (Chen, 2020).

A utilização de redes neurais, inspiradas no funcionamento do cérebro, iniciou-se nos anos 1980 e foi reportada em 1989. Essas redes consistem em neurônios artificiais interconectados, formando uma abordagem eficaz de aprendizado de máquina para construir relações não lineares entre variáveis e atividades biológicas alvo. O desenvolvimento de computadores mais potentes nos anos 1990 viabilizou a aplicação dessas técnicas avançadas na descoberta de medicamentos, marcando uma transformação significativa na IA ao longo do tempo (Chen, 2020).

2.2 MACHINE LEARNING

“*Machine Learning*” (aprendizagem de máquina; ML), inserido no contexto da IA (figura 1, pág.16) é a capacidade que os sistemas computacionais têm para aprenderem padrões e realizarem análises complexas em dados relacionados, por exemplo, à pesquisa e desenvolvimento de medicamentos. Essa técnica desempenha um papel importante na identificação de novas descobertas em diversos fenômenos diferentes, interpretando dados e fornecendo diagnósticos moleculares para doenças com base nos dados fornecidos. Além disso, tem a capacidade de desenvolver um tipo de medicina personalizada, em que possibilita estratégias para futuros tratamentos (Camacho *et al.*, 2018).

Figura 1: Aplicações da Inteligência Artificial, “Machine Learning” e “Deep Learning” na área da saúde.



Autor: Mak & Pichika, 2019. apud Roda, 2022. p. 11 (adaptado).

Para potencializar essa aplicação, é essencial o foco em novos “*pipelines*” (conjuntos de processos específicos, como roteiros de análises e triagens) para análise de dados e o aprimoramento das capacidades computacionais. Esses aperfeiçoamentos contínuos são fundamentais para permitir que as ferramentas de ML construam algoritmos robustos capazes de fazer previsões, oferecer interpretações e refinar informações. Assim, ao compreender os padrões complexos presentes nos dados, o ML contribui de maneira significativa para a evolução da pesquisa farmacêutica, possibilitando inovações e descobertas mais sofisticadas com base em aprendizagem dinâmica (Nayarisseri *et al.*, 2021).

2.3 “DEEP LEARNING” E “NATURAL LANGUAGE”

A “*deep learning*” (aprendizagem profunda; DL) representa uma classe de métodos de “*machine learning*” (aprendizagem de máquina; ML) fundamentados em redes neurais artificiais, inspiradas no processamento de informações em sistemas biológicos. Esses métodos utilizam múltiplas camadas para extrair progressivamente

características mais complexas a partir de entradas iniciais não processadas. DL faz referência ao número de camadas pelas quais os dados são transformados. Esse subcampo do ML se originou das redes neurais, evoluindo para modelos mais complexos compostos por estruturas e transformações não lineares, buscando modelar informações de alto nível através de dados em multicamadas (Hinton, 2015).

O DL destaca-se pela sua capacidade de identificar padrões complexos nos dados, sendo especialmente aplicável na análise de redes biológicas ou químicas que envolvem relações interdependentes entre genes ou moléculas. Essa abordagem contribui para a avaliação rápida e precisa da capacidade de moléculas em potencial tornarem-se medicamentos. Assim, permite a identificação de características moleculares que são mais prováveis de resultar em uma resposta terapêutica eficaz. Isso é feito através do treinamento de modelos de aprendizado de máquina em grandes conjuntos de dados de compostos conhecidos e suas atividades biológicas. Com base nesse treinamento a aprendizagem de máquina recebe grande quantidade de dados seguidos de aplicações de métodos de análises de compreensão mais profunda. Então, a partir daí, os modelos podem prever a atividade de novos compostos, resultando em alvos farmacológicos de aplicação confiáveis para o tratamento de doenças. Dessa forma, reduz significativamente o tempo e os custos financeiros associados a experimentos, ou seja, minimiza os processos de exames pré-clínicos (Tatonetti, 2019).

Apesar dos avanços, alguns desafios persistem nesse campo, como a dificuldade em construir modelos universais para o DL devido à falta de conhecimento no domínio biológico ou molecular. Outro desafio envolve a interpretação dos modelos de DL, no entanto, existem esforços mais recentes tentando combinar uma rede de doenças ou moléculas como uma rede neural de informação, oferecendo perspectivas promissoras para abordar essa questão no desenvolvimento e pesquisa. Assim, o uso de redes neurais de informação baseadas em gráficos pode melhorar a interpretação desses modelos (Zhang, 2022).

Já o Processamento de Linguagem Natural (PNL) se destaca como um subcampo crucial da IA, concentrado nas interações entre computadores e linguagens humanas para melhorar a interpretação. Especificamente, o PNL aborda a programação de computadores para processar e analisar grandes volumes de dados em linguagem natural, estabelecendo uma ponte entre disciplinas como ciência da computação e linguística computacional. Um dos principais focos no PNL é a

representação eficaz do vocabulário abrangido pelo “*corpus*” (conjunto de dados). Algumas abordagens, utilizam codificação binária com representação diversa, para incorporações de palavras buscando uma representação contextualizada considerando o contexto (Cambria *et al.*, 2018).

A ciência da computação emprega técnicas como o PNL para transformar textos não estruturados provenientes de diversas literaturas e bancos de dados em dados estruturados. Esse processo possibilita uma análise mais aprofundada, resultando em “*insights*” (descobertas ou conhecimento) significativos. O PNL é um ramo da IA, que capacita computadores a processar e analisar linguagens humanas, como fala e texto, por meio de algoritmos inteligentes. Atualmente, a aplicação dessas técnicas orientadas por IA levou ao desenvolvimento de diversas ferramentas baseadas em palavras chaves ou buscas de parte de textos (triagem de texto), ampliando as capacidades de análises e interpretações das informações (Goldberg, 2015).

2.4 “BIG DATA”

“*Big data*” (ou geração de grandes volumes de dados de informações) é caracterizado segundo Chatellier *et al.* (2015) pelos “4Vs”: volume, velocidade, variedade e veracidade: O volume refere-se à enorme quantidade de dados, muitas vezes medidos em terabytes (10^{12} bytes) ou petabytes (10^{15} bytes), que é um tipo de unidade de memória usada na computação. A velocidade destaca a necessidade de processar dados em tempo real, para áreas como detecção de fraudes. A variedade engloba dados estruturados e/ou não estruturados, provenientes de diversas fontes, como textos, sensores, sons e imagens. A veracidade destaca a importância da confiabilidade dos dados para uso eficaz.

Na área farmacêutica, a diversidade de dados em “*big data*” abrange desde informações de ensaios clínicos e registros de pacientes até dados genômicos e proteômicos. Essa variedade inclui também dados de interações medicamentosas, históricos de prescrições, informações sobre a eficácia e segurança de medicamentos em diferentes populações. Além disso, dados provenientes de fontes como estudos epidemiológicos, informações de mercado e “*feedback*” (retroalimentação) de pacientes complementam essa riqueza de informações. A complexidade desses

dados destaca a necessidade de estratégias avançadas de análise para explorar plenamente o potencial da “*big data*” em pesquisas farmacêuticas (Tabib *et al.*, 2020).

Os “*Clinical Data Wharehouse*” (armazém de dados clínicos; CDW) ou “*Biomedical Data Wharehouse*” (armazém de dados biomédicos; BDW) desempenham um papel vital ao reunir informações estruturadas e não estruturadas de sistemas hospitalares. Dessa forma, permitindo a identificação de populações para estudos de grupo de indivíduos, triagem para ensaios clínicos e comparação de subpopulações. Esses dados estão em constante transformação, integrando dados genômicos, proteômicos, metabolômicos e outros moleculares para ensaios clínicos, incorporando novas fontes e desenvolvendo ferramentas de exploração compartilhada para impulsionar as pesquisas científicas (Jung *et al.*, 2023).

2.5 INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA PESQUISA DE MEDICAMENTOS

De acordo com Nayarisseri *et al.* (2021) a aplicação da IA na pesquisa de medicamentos ou genômicas mais específicas, é apresentada com múltiplos métodos de aplicabilidade devido a numerosas técnicas que podem ser utilizadas. Nesse contexto, os trabalhos apresentam variações no uso do recurso de IA e usam formas nominais distintas de acordo com suas particularidades. As seções 2.5.1, 2.5.2 e 2.5.3 abaixo, são os exemplos mais comuns de métodos utilizados em IA encontrados em pesquisas farmacêuticas .

2.5.1 “*Quantitative Structure-Activity Relationships*” - QSAR

QSAR ou relações quantitativas estrutura-atividade é uma abordagem que estabelece relações quantitativas entre a estrutura química de compostos e suas atividades biológicas ou propriedades físico-químicas. Isso é feito por meio da análise de descritores moleculares, que representam características estruturais, físico-químicas e biológicas dos compostos. Os modelos QSAR são construídos utilizando técnicas estatísticas para prever e entender as relações entre a estrutura molecular e as atividades biológicas (Verma *et al.*, 2010).

2.5.2 “*Virtual screening*”

“*Virtual screening*” ou triagem virtual é um processo computacional que utiliza métodos *in silico* (separa compostos em potencial para posterior testes *in vitro* e/ou *in vivo*) para filtrar e selecionar compostos químicos com potenciais atividades biológicas. Ele é amplamente empregado na descoberta de novos fármacos e envolve a aplicação de algoritmos e modelos para analisar grandes bancos de dados moleculares. Métodos como “*docking*” molecular (ancoragem molecular) avaliam a interação entre moléculas e filtros, baseados em propriedades químicas e biológicas são comumente utilizados no “*virtual screening*” para identificar candidatos promissores para estudos experimentais posteriores (Challa *et al.*, 2022).

2.5.3 “*K-nearest neighbors*”

“*K-nearest neighbors*” ou k-vizinhos mais próximos é um método de aprendizado de máquina supervisionado do ML utilizado para classificação e regressão. Ele opera com base na proximidade entre pontos de dados em um espaço de características. Para classificação, o algoritmo identifica os k pontos de treinamento mais próximos a um ponto de teste e atribui a classe mais frequente entre esses vizinhos. Para regressão, a média dos valores alvo dos k vizinhos mais próximos é atribuída ao ponto de teste. O valor de k é um parâmetro que é ajustado para otimizar o desempenho do modelo. O k-vizinhos é geralmente adequado para um conjunto de dados menores (Zhang, 2016).

3 OBJETIVO

Objetivo geral:

Demonstrar a importância de uso e compreensão funcional da Inteligência Artificial em pesquisas farmacêuticas na área da saúde.

Objetivos específicos:

- Realizar uma revisão integrativa abordando trabalhos e estudos científicos, para destacar a importância da IA na aplicabilidade em pesquisas farmacêuticas na área da saúde;
- Evidenciar correlações conceituais de IA para potencial usos farmacêuticos;
- Elaborar questionamentos sobre o assunto abordado.

4 METODOLOGIA

Para este trabalho foi conduzida uma revisão integrativa utilizando plataformas acadêmicas online (de acesso gratuito e pago) para pesquisar os artigos de interesse, e estes foram selecionados principalmente de repositórios como PubMed. A pesquisa em diferentes fontes visou garantir a abrangência e relevância dos estudos selecionados, considerando a importância da temática abordada de acordo com a figura 1 (pág.23).

Para a revisão integrativa foram utilizados critérios de inclusão e exclusão. Critérios de inclusão: artigos e monografias publicados nos últimos 10 anos em língua portuguesa e inglesa para a investigação do uso da IA em pesquisas farmacêuticas e em na área da saúde. Critérios de exclusão: estudos não relacionados ao tema de IA em pesquisas farmacêuticas (focados somente em tecnologia, programação e cálculos). Trabalhos com metodologia ou análise inadequadas para o tema.

A escolha do tipo de revisão foi baseada em sua definição, como segue:

A revisão integrativa inclui a análise de pesquisas relevantes que dão suporte para a tomada de decisão e a melhoria da prática clínica, possibilitando a síntese do estado do conhecimento de um determinado assunto, além de apontar lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas com a realização de novos estudos. Este método de pesquisa permite a síntese de múltiplos estudos publicados e possibilita conclusões gerais a respeito de uma particular área de estudo (Mendes *et al*, 2008).

As estratégias de busca envolveram o uso de termos relevantes em ambos os idiomas, como "*artificial intelligence*", "*drug discovery*", "*machine learning*", "*pharmaceutical research*", "*deep learning*", "*virtual screening*", QSAR e "*big data*". A busca foi restrita ao período de publicação nos últimos dez anos para garantir a atualidade das informações. Os resultados extraídos foram analisados de maneira a identificar padrões, tendências e observações. Essa abordagem permitiu uma compreensão abrangente do estado atual da utilização da IA em pesquisas farmacêuticas.

Foram selecionados 19 estudos, após a leitura dos trabalhos observou-se que 5 focavam em parâmetros mais específicos sobre IA sendo eles: tecnológicos e

matemáticos não contemplando qualquer assunto de interesse para área da saúde e medicamentos, logo foram excluídos. Finalmente, resultou em um total de 14 artigos ou monografias de acordo com os critérios estabelecidos.

Figura 2: Mapa da metodologia.



Fonte: Autor, 2024.

5 RESULTADOS

5.1 DESCRIÇÃO DOS TRABALHOS SELECIONADOS

Após a utilização dos critérios de exclusão e inclusão da metodologia, obteve-se um total de 14 estudos relacionados ao tema abordado; as informações resumidas de cada um foram organizadas na tabela 1 (págs. 25 a 32) na seção 5.2 subsequente, onde as informações sobre cada trabalho estão organizadas por: títulos dos artigos, autores e ano da publicação em ordem crescente, objetivos do estudo e análise do artigo. Dentre os trabalhos selecionados, apenas 1 é uma monografia em português, já os outros 13 são artigos em inglês.

O motivo pelo qual a predominância dos artigos serem em inglês neste trabalho foi o fácil acesso e maior quantidade de acervos nessa linguagem, de acordo com o tema IA nas pesquisas farmacêuticas.

5.2 TABELA COM OS TRABALHOS INCLUIDOS NA REVISÃO INTEGRATIVA

Tabela 1: Trabalhos selecionados na revisão integrativa.

Nº	Título	Autores e ano da publicação	Objetivo do estudo	Conclusão
1	Artificial intelligence in drug development: present status and future prospects	Mak & Pichika, 2018	Explora os potenciais aplicações da IA no desenvolvimento de medicamentos, abordando estratégias, eficiência e desafios na Pesquisa e Desenvolvimento farmacêutica, além de discutir parcerias entre a IA e empresas do setor.	Exibe aplicações de IA no desenvolvimento de medicamentos para encontrar com “ <i>hit-or-lead</i> ” a compreensão do caminho ou localização de alvos moleculares (selecionados após triagem automática) na síntese de compostos semelhantes a drogas, na seleção de uma população para ensaios clínicos, no reaproveitamento de medicamentos ao prever o modo de ação de compostos e também exhibe parcerias entre a indústria farmacêutica e empresas de IA.
2	Artificial intelligence in drug design	Zhong <i>et al.</i> , 2018	Este estudo revisa os métodos de IA aplicados no design de medicamentos, com foco especial nos métodos de DL. Explora os desafios enfrentados no desenvolvimento de medicamentos e destaca como os métodos computacionais podem otimizar o processo, desde a identificação de alvos até a descoberta de novas moléculas.	Aplicação da IA no design de medicamentos, na estrutura e função das proteínas, faz uso da Triagem virtual e para encontrar moléculas bioativas de coleções internas de compostos ou bibliotecas químicas comerciais, otimização da técnica “ <i>hit-to-lead</i> ” (técnica aplicada no desenvolvimento de medicamentos para identificar moléculas promissoras) com QSAR, testes <i>in silico</i> avaliação das propriedades físicas e química, apresenta estratégias de aprendizagem de máquina e programas

				disponíveis para cenários de projeto de medicamentos com métodos de representação molecular e exibe uma tabela de código-fonte de IA disponível para design de medicamentos.
3	Artificial Intelligence for Drug Toxicity and Safety	Basile <i>et al.</i> , 2019	Investigar o papel das técnicas de IA, especialmente de ML e DL, na avaliação de toxicidade pré-clínica e segurança de medicamentos, visando melhorar a segurança e eficiência do processo de desenvolvimento de novos medicamentos.	Neste artigo, o modelo QSAR é usado para relacionar características químicas com atividade farmacológica, utilizando métodos de aprendizado de máquina como regressão, SVM (<i>“Support Vector Machine”</i> ou Máquina de Vetores de Suporte), conjuntos e DL. Técnicas modernas como LASSO (<i>“Least Absolute Shrinkage and Selection Operator”</i> ou Operador de Redução de Encolhimento e Seleção Mínima Absoluta) e <i>“Ridge Regression”</i> (técnica de regressão linear) lidam com dimensionalidade e correlações. SVM e conjuntos são populares pela alta precisão e interpretação, enquanto DL, como CNNs (<i>“Convolutional Neural Networks”</i> ou Redes Neurais Convolucionais) e RNNs (<i>“Recurrent Neural Networks”</i> ou Redes Neurais Recorrentes), tem sido aplicado na previsão de toxicidade. A vigilância pós-comercialização, usando EHRs (<i>“Electronic Health Records”</i> ou Registros Eletrônicos de Saúde) e PNL, é indicada para monitorar a segurança dos medicamentos, identificando eventos adversos e melhorando a segurança.

4	Artificial Intelligence for Clinical Trial Design	Harrer. <i>et al.</i> , 2019	Explorar o papel das técnicas de IA no desenho e execução de ensaios clínicos para melhorar as taxas de sucesso e reduzir a carga de pesquisa e desenvolvimento na indústria farmacêutica. As altas taxas de insucesso nos ensaios clínicos são identificadas como um problema significativo, e o estudo busca investigar como a IA pode ser aplicada para enfrentar esse desafio, transformando as etapas do desenho dos ensaios clínicos e melhorando sua eficácia.	Menciona a possível interseção entre IA e "internet das coisas" (tecnologia que conecta dispositivos do cotidiano à Internet, permitindo a coleta e troca de dados entre eles) para aplicação de DL na utilização de sensores de hardwares (parte física de um componente eletrônico) proporcionando a criação de biossensores na identificação de características específicas para acelerar ensaios clínicos, nesse sentido proporciona a utilização desses equipamentos aplicando conceitos de IA para indicar/classificar possíveis doenças e tratamentos em grupos de pessoas a partir dos dados coletados e comparados.
5	The emerging roles of artificial intelligence in cancer drug development and precision therapy	Liang <i>et al.</i> , 2020	O objetivo deste estudo é explorar o potencial aprendizado profundo na otimização dos modelos existentes de investigação sobre o câncer. O artigo discute como a IA, semelhante ao cérebro humano, pode fazer julgamentos rápidos e intuitivos para resolver problemas, com ênfase na detecção precoce de tumores com base em muitos dados de imagem.	Possível aplicação na previsão da atividade de medicamentos anticâncer e no combate à resistência. Demonstra a eficácia de modelos de ML na predição da sensibilidade a medicamentos em doenças diversas como o câncer. Além disso, a IA proporciona otimização da quimioterapia, na determinação de doses ideais e na identificação de pacientes que podem se beneficiar de tratamentos específicos, como inibidores de PARP (inibidores da poli ADP-Ribose Polimerase). Na radioterapia, a IA auxilia no planejamento de precisão do tratamento, enquanto na imunoterapia, avalia o efeito terapêutico e auxilia na seleção do tratamento adequado. O DL, destaca-se na análise de grandes conjuntos de

				dados clínicos e na descoberta de novos medicamentos, representando avanço na luta contra o câncer.
6	Artificial intelligence and machine learning-aided drug discovery in central nervous system diseases: State-of-the-arts and future directions	Vatansever <i>et al.</i> , 2020	Explorar o potencial das múltiplas técnicas de IA incluindo ML, na aceleração da descoberta de medicamentos para doenças do Sistema Nervoso Central (SNC), enfrentando os desafios únicos associados a essa área terapêutica.	Aborda numerosas técnicas de IA em ML incluindo QSAR e “ <i>virtual screening</i> ”, em pesquisa de medicamentos para doenças no SNC, explorando como diversos modelos podem ser utilizados na pesquisa, o autor menciona o CordaX e HENA como novos métodos (em DL) para identificação de doenças neurológicas (Alzheimer principalmente), pois utiliza de associações genômicas, predição de sequência de núcleo amilóide, topologia estrutural, expressão gênica etc., também menciona alguns outros métodos de pesquisa em andamento baseados em ML, no entanto afirma que: “não temos nenhum algoritmo de IA/ML desenvolvido especificamente para um problema de descoberta de medicamentos”.
7	Big Data and Artificial Intelligence Modeling for Drug Discovery	Zhu, 2020	Uso de conjunto de dados em candidatos a moléculas promissoras para medicamentos, utilizando IA e “ <i>big data</i> ” para etapas pré-clínicas de mineração de estudos de modelagem com DL.	O artigo propõe de maneira simplificada o uso de modelagem de dados utilizando repositórios como exemplo: PubChem, ChEMBL, DrugBank e DrugMatrix para utilização em “ <i>big data</i> ”, pois são repositórios de acesso gratuito de informação bioquímicas de diversos compostos, nesse sentido a aplicação de uma rede neural de dados forneceria para a IA uma identificação de moléculas promissoras para medicamentos.

8	Applications of artificial intelligence in drug development using real-world data	Chen, 2021	Uso de “ <i>Real-World Data</i> ” (dados do mundo real; RWD) em IA para desenvolvimento de medicamentos abordando, por exemplo, questões genômicas (testes farmacogenômicos).	O artigo apresenta RWD como conjuntos de dados provenientes de fontes como registros de saúde eletrônica, reclamações administrativas etc., que compõem informações detalhadas sobre o histórico de saúde dos pacientes, apresentando associações de medicamentos e doenças (medicamento-gene) para pesquisa de simulação virtual de grupos de ensaios clínicos para novos fármacos.
9	Artificial intelligence in drug discovery: recent advances and future perspectives	Jiménez-Luna <i>et al.</i> , 2021	Explora como algoritmos de aprendizado de máquina, especialmente de DL, impulsionam a descoberta de medicamentos, destaca a capacidade de extrair características autônomas e capturar relações não lineares. Demonstra como novas técnicas superam abordagens tradicionais, como a QSAR/QSPR, na modelagem molecular e na previsão de síntese. O artigo oferece uma visão sobre como moldará o avanço da descoberta de medicamentos assistida por computador.	Aborda a relação matemática entre proteína-ligante, destacando técnicas como regressão linear múltipla e modelos não lineares avançados, incluindo redes neurais para prever propriedades bioativas. Também discute o uso de abordagens baseadas em gráficos e DL para destacar interações relevantes em termos compreensíveis com uso de PNL. Exibe o design de novos medicamentos, com enfoque em abordagens baseadas em ligantes e em estrutura, no aumento do interesse em modelos generativos de DL. Por fim, aborda o planejamento automatizado de síntese, destacando avanços recentes em métodos baseados em regras e processamento de linguagem natural, com ênfase na busca por uma síntese totalmente automatizada e na importância de uma IA explicável.

10	Machine Learning and Artificial Intelligence in Pharmaceutical Research and Development: a Review	Kolluri <i>et al.</i> , 2021	O artigo aborda a necessidade de tornar o processo de desenvolvimento mais eficiente e destaca como a IA/ML pode contribuir para isso. Além disso, o artigo discute o uso crescente de IA/ML na análise de dados de ensaios clínicos e apresenta perspectivas futuras nesta área.	O artigo destaca a importância de abordar questões como privacidade do paciente, estudos de caso, considerações bioéticas e representação adequada da população do paciente. Além disso, enfatiza que tirar conclusões a partir de evidências ainda requer um julgamento estatístico sólido.
11	Artificial intelligence in drug discovery and development	Paul <i>et al.</i> , 2021	O estudo investiga o uso de IA para lidar com grandes volumes de dados de forma automatizada e aprimorada. Ele analisa diversas ferramentas em redes de IA, especialmente no contexto da descoberta e desenvolvimento de medicamentos, destacando sua capacidade de interpretar e aprender com dados de entrada para tomar decisões independentes e alcançar objetivos específicos. Assim, fornece uma compreensão abrangente das aplicações e potencialidades da IA na área farmacêutica, identificando desafios e oportunidades para o avanço futuro.	Este artigo apresenta similaridades na utilização de algoritmos e métodos no emprego de ML e DL bem como a utilização de diversos métodos e técnicas, a diferença está na apresentação de IA's disponíveis em desenvolvimento como a DeepAffinity (programa modelo na implementação proteína-composto através da RNN-CNN) em sites de código aberto como o Github e na exposição de IA em empresas privadas por meio de representações no trabalho do autor.

12	A Inteligência Artificial na Descoberta de Novos Medicamentos	Roda, 2022.	Apresentação da exploração multidisciplinar na descoberta de fármacos; os desafios na indústria farmacêutica moderna e o impacto da utilização de IA no processo de desenvolvimento/pesquisa de possíveis novos medicamentos.	A indústria farmacêutica investe ativamente em IA para descoberta de fármacos e ensaios clínicos, destacando a necessidade de estratégias eficientes. A IA oferece potencial para superar ineficiências, acelerar processos e reduzir custos. No entanto, desafios como a necessidade de experimentação real, esforço de treinamento e custos computacionais persistem, apesar dos benefícios, evidenciando a promessa e complexidade da integração da IA na indústria farmacêutica.
13	Artificial intelligence in cancer target identification and drug discovery	You <i>et al.</i> , 2022	O artigo visa explorar a aplicação de algoritmos de análise de biologia de IA na pesquisa de terapias direcionadas para o câncer, com foco na identificação de novos alvos terapêuticos e avaliação de sua “drogabilidade” (identificar o perfil como droga para usar como medicamento). Ele destaca a necessidade de superar as limitações das terapias existentes e propõe o uso desses algoritmos para melhor compreender a carcinogênese e descobrir medicamentos mais eficazes contra o câncer.	Abrange análise biológica utilizando inteligência artificial, apresentando conceitos básicos quanto a teoria por trás dos algoritmos utilizados. Realiza pesquisas e discussões sobre análises baseada em rede e aprendizado de máquina, os autores destacam a importância dessas técnicas na identificação de alvos terapêuticos e descoberta de medicamentos para o câncer. Apesar dos desafios apresentados, o potencial desses métodos é sugerir uma abordagem para futuros avanços na área.

14	Artificial Intelligence and Machine Learning Technology Driven Modern Drug Discovery and Development	Sarkar <i>et al.</i> , 2023	Destaca como as abordagens computacionais, especialmente aquelas baseadas em ML e DL, podem melhorar a eficiência e a precisão do processo, desde o reconhecimento de alvos até os testes clínicos. Exibe a aplicação de algoritmos específicos, como Redes Neurais Profundas (DNN) e Redes Neurais Convolucionais (CNN), e os avanços na área.	O artigo aborda o potencial da IA, exemplificado pelo supercomputador Watson da empresa IBM (" <i>International Business Machines</i> "), na análise de dados clínicos e na determinação de modalidades de intervenção para o tratamento do câncer e outras aflições, no prognóstico de interações medicamentosas-proteínas, " <i>hit-to-lead</i> ", modelagem auxiliada por estrutura com IA como QSAR, esquemas gerativos para design de medicamentos, previsão do rendimento e parâmetros farmacocinéticos, além de apresentar ferramentas em tabela para utilização em IA.
----	--	-----------------------------	---	--

Fonte: Autor, 2024.

5.3 IA DISPONÍVEIS E EM DESENVOLVIMENTO

Na tabela 2 (pág.33) do autor Zhong *et al.*, (2022), mencionado na tabela 1 (pág.25), divulga links do site Github, neste repositório online os autores desses programas compartilham algoritmos para arquivos de código aberto (“*open source*”), em que é disponibilizado de modo gratuito para a comunidade. Dessa forma, possibilitando alterações que podem ser discutidas no site e o acesso para desenvolvimento livre dessa tecnologia, no entanto, isso levanta diversos questionamentos abordados nas discussões em 6.2 desse estudo.

Tabela 2: Resumo dos programas de implementação de IA no design de medicamentos

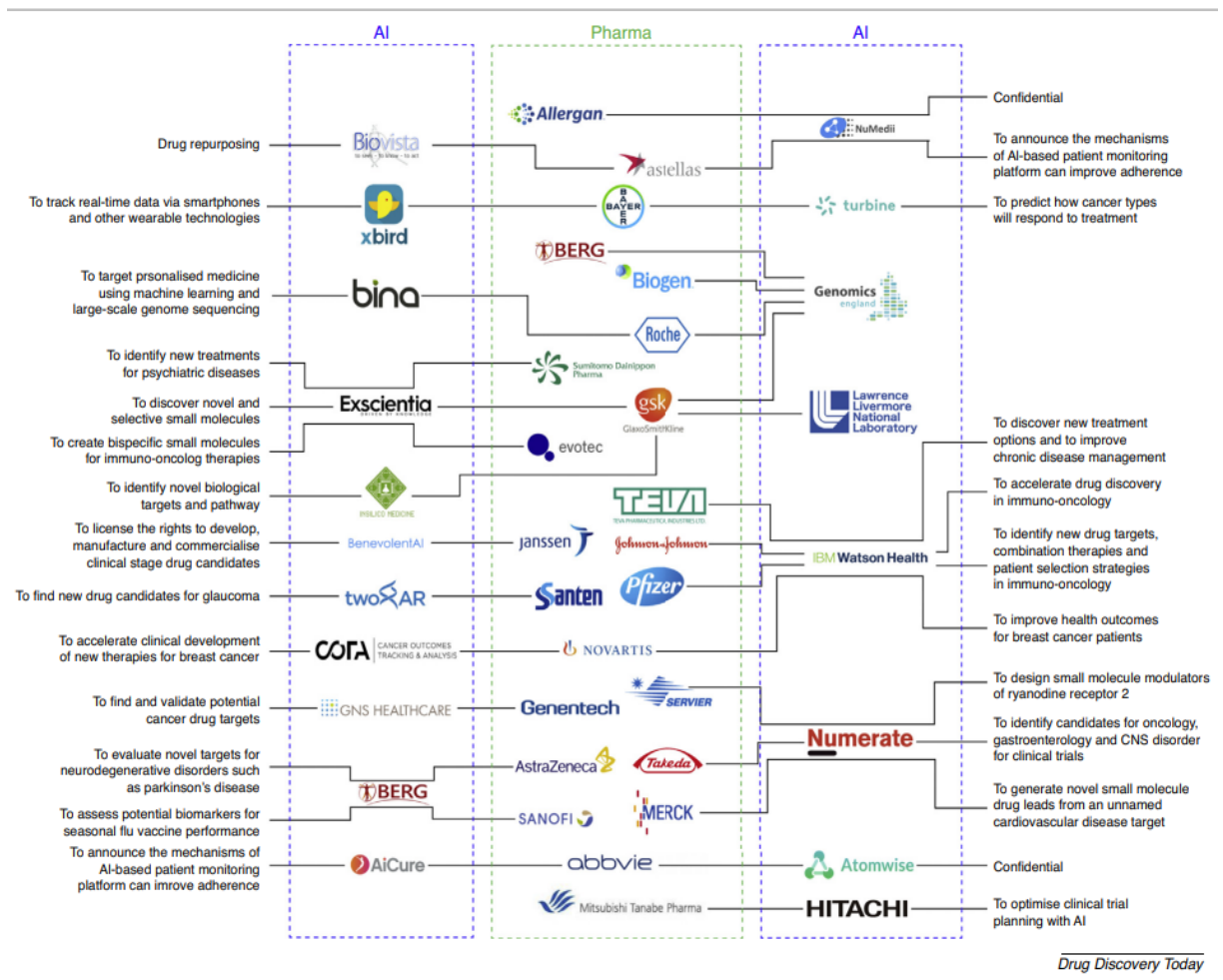
Programs	Websites	Description
DeepChem	https://github.com/deepchem/deepchem	A free python library that incorporates many high quality AI algorithms for the drug discovery
Neural Graph Fingerprints	https://github.com/HIPS/neural-fingerprint	CNN is used to generate molecular fingerprints to predict molecular properties.
Conv_qsar_fast	https://github.com/connorcoley/conv_qsar_fast	The tensor-based CNN is used to predict molecular properties.
DeepNeuralNet-QSAR	https://github.com/Merck/DeepNeuralNet-QSAR	Multi-task DNN is used to predict molecular activity.
DeltaVina	https://github.com/chengwang88/deltavina	A rescoring approach combining the RF with AutoDock scoring function
Chemical VAE	https://github.com/aspuru-guzik-group/chemical_vae	An implementation of VAE generation model proposed by Gómez-Bombarelli et al.
ORGANIC (Sanchez-Lengeling, 2017)	https://github.com/aspuru-guzik-group/ORGANIC	A generative model for <i>de novo</i> molecule design with desired properties
REINVENT	https://github.com/MarcusOlivecrona/REINVENT	A generative model for <i>de novo</i> molecule design by using RNN and reinforcement learning
Open Drug Discovery Toolkit (ODDT) (Wójcikowski et al., 2015)	https://github.com/oddt/oddt	A modular and comprehensive toolkit for use in cheminformatics and molecular modeling
JunctionTree VAE (Jin et al., 2018)	https://github.com/wengong-jin/icml18-jtnn/tree/master/mol-vae	A generative model for <i>de novo</i> molecular design based on junction tree VAE
SCScore	https://github.com/connorcoley/scscore	A score evaluating synthetic complexity of the molecule
InnerOuterRNN	https://github.com/Chemoinformatics/InnerOuterRNN	Two kinds of recursive neural networks used to predict molecular properties

Fonte: Zhong *et al.*, 2022.

5.4 IA DE ORGANIZAÇÕES OU INDUSTRIA FARMACÊUTICA

Na figura 3 (pág.34), os autores Mak & Pichika, (2018), descritos na tabela 1 (pág.25), exibem o nome das empresas com as respectivas IA utilizadas para desenvolvimento de pesquisas farmacêuticas.

Figura 3: Parcerias entre o uso de inteligência artificial por empresas farmacêuticas e as áreas de colaboração no desenvolvimento de medicamentos



Fonte: Mak & Pichika, 2018.

Conforme figura 3 (pág.34), existem empresas farmacêuticas que produzem programas com IA que beneficiam outras empresas, e conseqüentemente essa comunicação entre as empresas parceiras podem gerar benefícios para a população. Como exemplo na figura se tem empresas em cooperação de uso Pfizer, Johnson&Johnson e TEVA. Outras empresas têm estudos com informações confidenciais não possuindo parcerias. Algumas pesquisas são bem específicas para

alguma área da saúde como exemplo a NOVARTIS que utiliza a IA – COTA nas pesquisas de câncer.

5.5 CARACTERÍSTICAS IMPORTANTES ABORDADAS NOS ESTUDOS

De acordo com a tabela 3 (pág.35), o autor You *et al.*, (2022), mencionado na tabela 1 (pág.31), exibe links de acesso para repositórios de dados para formação de redes biológicas. Nesses casos, as páginas podem ser utilizadas como uma base de informação, assim como “*big data*” para implementação de IA proporcionando um posterior aprendizado de máquina e/ou aprendizagem profunda com essas informações.

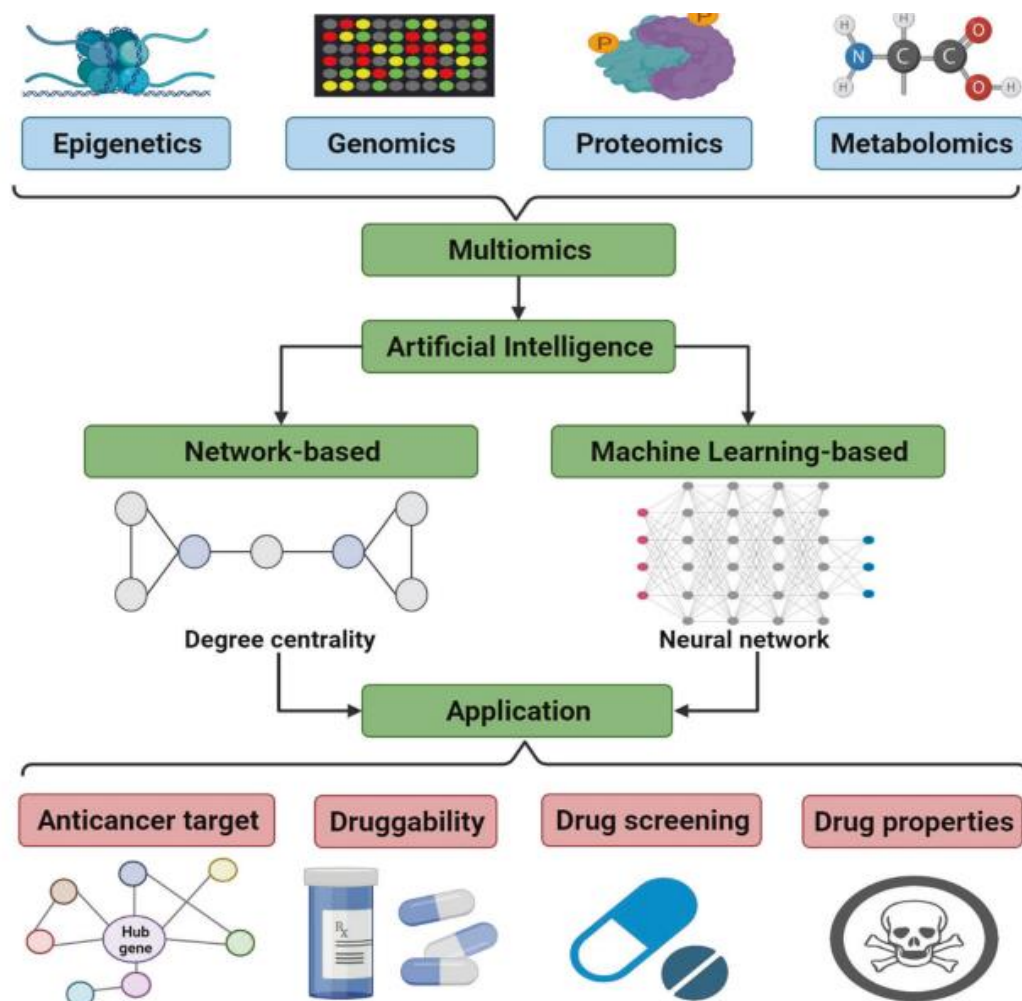
Tabela 3: Repositórios comumente usados relacionados a doenças humanas, alvos de medicamentos, genômica e redes biológicas.

Nome do banco de dados	Descrição	link da web
Doença		
Herança Mendeliana Online no Homem (OMIM)	Uma base de conhecimento abrangente, confiável e oportuna sobre genes humanos e doenças genéticas	http://www.omim.org/
Patologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA)	Um banco de dados de histopatologia e citopatologia foi armazenado.	https://www.palga.nl
Alvo de drogas		
Banco de Drogas	DrugBank é um banco de dados habilitado para web que contém informações moleculares abrangentes sobre medicamentos, seus mecanismos, suas interações e seus alvos.	https://www.drugbank.ca/
Banco de dados de alvos terapêuticos (TTD)	Um banco de dados para fornecer informações sobre proteínas terapêuticas e alvos de ácidos nucleicos conhecidos e explorados, a doença alvo, etc.	http://db.idrblab.net/ttd/
PubChem	PubChem é um repositório aberto para estruturas químicas e seus resultados de testes biológicos.	http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov
ChEMBL	ChEMBL é um banco de dados de dados aberto que contém informações de ligação, funcionais e ADMET para muitos compostos bioativos semelhantes a medicamentos.	https://www.ebi.ac.uk/chembl/
Dados Genômicos		
Omnibus de Expressão Gênica (GEO)	GEO é um repositório público de dados genômicos funcionais. Dados baseados em matriz e sequência são aceitos.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/
Atlas do Genoma do Câncer (TCGA)	TCGA contém dados clínicos de vários tipos de câncer humanos, mutações genômicas, expressão de mRNA, expressão de miRNA, metilação, etc.	https://www.cancer.gov/about-nci/organization/ccg/research/structuralgenomics/tcga
Enciclopédia de Linhagem Celular de Câncer (CCLE)	Uma compilação de expressão genética, número de cópias cromossômicas e dados de sequenciamento massivamente paralelo de 947 linhas celulares de câncer humano.	https://sites.broadinstitute.org/ccle
ENCyclopedia Of DNA Elements (ENCODE)	ENCODE mapeou sistematicamente regiões de transcrição, associação de fatores de transcrição, estrutura da cromatina e modificação de histonas.	https://www.encodeproject.org/
Catálogo de mutações somáticas no câncer (COSMIC)	COSMIC cura informações abrangentes sobre mutações somáticas no câncer humano.	http://www.sanger.ac.uk/cosmic
Rede Biológica		
Ferramenta de pesquisa para recuperação de genes/proteínas em interação (STRING)	Um banco de dados de interações proteicas conhecidas e previstas	http://string-db.org/
Ontologia Genética (GO)	A maior fonte mundial de informações sobre as funções dos genes.	http://www.geneontology.org/
Enciclopédia de Genes e Genomas de Kyoto (KEGG)	Uma coleção de bancos de dados que tratam de genomas, vias biológicas, doenças, medicamentos e substâncias químicas	http://www.genome.jp/kegg/

Fonte: You *et al.*, 2022 (adaptado).

A figura 4 (pág.36) do autor You *et al.*, (2022; pág.31 da tabela 1) exibe um bom exemplo da utilização de IA na pesquisa genômica aplicada na escolha ideal de uma molécula potencialmente específica para utilização anticâncer devido ao foco do trabalho do autor. Para isso, observa-se a utilização de ML e algoritmos de dados para uma aprendizagem profunda, nesse sentido a aplicação estende-se para o perfil de “drogabilidade”, triagem de drogas e propriedade da droga. Dessa forma, atendendo a esses três requisitos a IA seria capaz de identificar o fármaco adequado para o tratamento. Ou seja, essa figura mostra um exemplo da aplicação da “big data” na qual a facilidade de acesso a exames multiômicos geram uma enorme quantidade de dados que podem ser usados em benefício da população.

Figura 4: Inteligência artificial para integrar dados multiômicos (epigenética, genômica, proteômica e metabolômica) para identificação de alvos.



Fonte: You *et al.*, 2022.

6 DISCURSÕES

6.1 FIGURAS, TABELAS E OBSERVAÇÕES

Na presente pesquisa não foram abordados equações matemáticas, algoritmos abertos, processamentos de dados para análise e etapas completas do desenvolvimento de medicamentos, pois excederia as competências do proposto no objetivo abordado, que simplificando, trata-se de uma abordagem abrangente e simplificada do tema.

Segundo Shanbhogue *et al.*, (2021) na área farmacêutica a IA pode ser empregada em diversos campos de investigação como a farmacovigilância, personalização de tratamentos e desenvolvimento de formulações. Cada autor da tabela 1 (págs.25 a 32) aborda diferentes aspectos do uso da IA no desenvolvimento de medicamentos, mostrando uma variedade de técnicas e aplicações que refletem a complexidade e a diversidade desse campo de pesquisa. Enquanto alguns se concentram em questões específicas, como identificação de alvos moleculares ou otimização de ensaios clínicos, outros exploram aplicações mais amplas, como modelagem molecular e previsão de parâmetros farmacocinéticos. No entanto, todos compartilham o objetivo comum de utilizar a IA para melhorar a eficiência, precisão e segurança do processo de desenvolvimento de medicamentos.

O trabalho de Mak & Pichika (2018; pág.25 da tabela 1) mostra as aplicações de IA no desenvolvimento de medicamentos e parcerias com empresas farmacêuticas. Assim, mostra várias aplicações da IA no desenvolvimento de medicamentos, focando em identificação de alvos moleculares para o tratamento de doenças. Na mesma linha, Zhong *et al.* (2018; pág.25 da tabela 1) mostra métodos de IA aplicados no design de medicamentos utilizando DL. Destacando métodos computacionais para otimizar desde a identificação de alvos em potencial até a descoberta de novas moléculas.

Ainda na mesma linha de desenvolvimento de medicamentos Jiménez-Luna *et al.* (2021; pág.29 da tabela 1) discute a modelagem molecular, previsão de síntese de moléculas e planejamento automatizado com foco em modelos de DL. Enquanto, Zhu (2020; pág.28 da tabela 1): descreve “*big data*” em IA para encontrar moléculas

promissoras na modelagem de dados com a possível utilização de repositórios de dados como PubChem e ChEMBL.

Paul *et al.* (2021; pág.30 da tabela 1) analisa ferramentas de IA que são usadas na pesquisa de medicamentos e apresenta algumas disponíveis em desenvolvimento em empresas farmacêuticas. Enquanto, Roda (2022; pág.31 da tabela 1) aborda de maneira mais ampla o impacto da IA no processo de descoberta de fármacos e mostra características para reduzir os custos na indústria farmacêutica. E o trabalho de Sarkar *et al.* (2023; pág.32 da tabela 1) apresenta aplicações específicas de algoritmos como Redes Neurais Profundas (DNN) e Redes Neurais Convolucionais (CNN). Abordando interações de medicamentos-proteínas, modelagem em QSAR e a previsão de parâmetros farmacocinéticos utilizando IA.

Harrer *et al.* (2019; pág.27 da tabela 1) exhibe a execução de ensaios clínicos por meio de design molecular para melhorar as taxas de sucesso e reduzir o tempo de pesquisa. Mostra também uma possível ligação entre IA e "internet das coisas", aplicando em aprendizagem profunda na criação de biossensores para identificação de características específicas dos indivíduos, acelerando assim, os ensaios clínicos. Dessa forma, propõe-se a coleta automatizada de informações de triagem de pacientes para coletar dados e identificar padrões e pessoas doentes. Enquanto, Chen (2021; pág.29 da tabela 1) usa RWD para registrar os pacientes e simular virtualmente grupos de ensaios clínicos com novos fármacos auxiliando no desenvolvimento de novos medicamentos. Por outro lado, Kolluri *et al.* (2021; pág.30 da tabela 1) destaca contribuição da IA/ML para tornar o desenvolvimento de medicamentos mais eficiente. Abordando o uso crescente da análise de dados para ensaios clínicos além de fazer considerações sobre privacidade do paciente.

O foco de Basile *et al.* (2019; pág.26 da tabela 1) são técnicas de avaliação de toxicidade pré-clínica e segurança de medicamentos, utilizando a IA para relacionar características químicas com atividade farmacológica e prever toxicidade. Abordando farmacovigilância na pós-comercialização com registros eletrônicos de saúde e PNL para monitorar a segurança dos medicamentos.

Utilizando a IA para ajudar em pesquisas de doenças específicas tem-se Liang *et al.* (2020; pág.27 da tabela 1) que utiliza IA para otimizar investigações sobre câncer, focando na detecção precoce de tumores e previsão de atividade anticâncer. Essa IA também participa na otimização da quimioterapia e planejamento de radioterapia, por meio de estudos de imagens e aprendizagem profunda, analisando

grandes conjuntos de dados para fornecer soluções para esse contexto. Com foco semelhante o trabalho de You *et al.* (2022; pág.31 da tabela 1) mostra aplicação de algoritmos em análise biológica na pesquisa de terapias contra o câncer, e dá exemplos de identificação de novos alvos terapêuticos utilizando a IA. Enquanto, Vatansever *et al.* (2020; pág.28 da tabela 1) foca o uso da IA para descoberta de medicamentos usados em doenças do SNC. Utilizando de ML, QSAR, triagem virtual, DL na identificação de doenças neurológicas. Além disso, cita a falta de algoritmos específicos para descoberta desses medicamentos.

Na tabela 2 (pág.33) é importante questionar a eficácia dos algoritmos compartilhados. Embora eles estejam disponíveis para uso público, é necessário avaliar se realmente produzem resultados significativos no design de medicamentos, se as métricas de desempenho são confiáveis, efetivas, se há segurança e confiabilidade para integridade dos resultados gerados.

A tabela 3 (pág.35) exhibe de modo mais completo os repositórios em relação ao autor Paul *et al.*, (2021), além disso, o autor Sarkar *et al.*, (2023) exhibe em seu artigo outras duas tabelas com ferramentas para implementação em IA e companhias com as respectivas patentes de IA.

A figura 3 (pág.34) exhibe informações mais completas e detalhadas das empresas que possuem IA e suas atribuições. Em comparação a tabela apresentada pelo autor Paul *et al.*, (2021) apesar de conter quase as mesmas informações, essas estão de maneira mais reduzida.

A figura 4 (pág.36) exhibe uma aplicação específica do emprego de IA em etapas de identificação de uma nova droga com base no perfil genético. No entanto, comparando com os autores da tabela 1 que também tiveram esse foco, cada autor apresenta particularidades do uso de IA na pesquisa e desenvolvimento de medicamentos, pois propõem combinações de métodos e algoritmos diferentes, características que são expressas em cada artigo.

6.2 QUESTIONAMENTOS GERAIS

Os autores (tabela 1; págs.25 a 32) mencionam diversas formas possíveis de utilização de IA, ML e DL na pesquisa e desenvolvimento fármacos, identificação genômicas, moleculares e caracterização de doenças utilizando como base algoritmos e repositórios disponíveis. No entanto, há várias lacunas a serem respondidas sobre a utilização dessa tecnologia podendo se fazer alguns questionamentos:

- Um farmacêutico sozinho pode desenvolver uma IA para pesquisa?
- Na prática existe uma IA específica para pesquisa e desenvolvimento de medicamentos? Se sim, ela está disponível?
- Quem forneceu os dados de ensaios clínicos em repositórios abertos recebe alguma credibilidade no desenvolvimento do fármaco?
- Questões éticas são atendidas durante as etapas de desenvolvimento?

Analisando esses questionamentos entende-se que é necessário, uma equipe multidisciplinar, para trabalhar com IA, pois sabe-se que o farmacêutico normalmente não é um programador em sua formação, mas entende-se que tem seu papel necessário no processo. Também não foi encontrado nenhuma IA completa pronta, paga ou gratuita, para ser utilizada livremente, apenas em fase de pesquisa e desenvolvimento em indústrias farmacêuticas e outras empresas. Dessa forma, apesar de proporcionar agilidade e economia em etapas da pesquisa, de acordo com Zhu (2020), requer um gasto inicial de hardwares avançados para o processamento dos dados. No entanto, justamente devido a esses avanços na capacidade de processamento com o passar do tempo, é que se tornou possível utilização IA.

Segundo Harrer *et al.*, (2019) algumas informações durante as etapas do desenvolvimento podem comprometer a privacidade do paciente, devido a IA poder ter dificuldades para aprender questões éticas, pois é baseada na lógica. Estes e outros questionamentos foram observados nos artigos selecionados, que contribuem para o aperfeiçoamento futuro da IA.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nas conclusões dos estudos examinados é evidente que a inteligência artificial está desempenhando um papel transformador no campo farmacêutico. A IA oferece soluções inovadoras para os desafios enfrentados pelas organizações do setor e na incorporação de ferramentas avançadas, que prometem reduzir o tempo no desenvolvimento de medicamentos, permitindo a produção de tratamentos personalizados e adaptados às necessidades individuais dos pacientes. É importante reconhecer que a IA é projetada para aprimorar e não substituir as capacidades humanas. Sua aplicação em diferentes estágios do ciclo do medicamento, desde a descoberta até os ensaios clínicos, oferece oportunidades para acelerar o processo de desenvolvimento assim, melhorar a qualidade dos produtos e reduzir custos.

Vale ressaltar que é necessário adotar uma abordagem atenciosa na integração da IA na área da saúde, garantindo a transparência ética e confiabilidade de seus resultados ao paciente. Também na colaboração entre empresas farmacêuticas especialistas em IA e na regulamentação da mesma. Apesar de haver pouca regulamentação de uso de IA na área da saúde (apenas PL n°21/2020), órgãos reguladores como FDA e ANVISA buscam alternativas no uso e aprovação. Apesar de existir algumas dificuldades na implementação de IA no cenário atual, a perspectiva para desenvolver uma IA específica para uma área de pesquisa do campo farmacêutico acaba sendo um desafio promissor. Pode gerar oportunidades e impactar positivamente o ciclo de desenvolvimento de medicamentos por meio de otimizações em cada etapa do processo, ou seja, espera-se um futuro onde medicamentos são pesquisados e desenvolvidos de forma mais rápida, beneficiando assim no final, a população.

8 REFERÊNCIAS

BISMARCK, Eduardo. Projeto de lei nº21/2020. Estabelece princípios, direitos e deveres para o uso de inteligência artificial no Brasil, e dá outras providências. Brasília: Câmara dos Deputados, 04 de fev. 2020. Disponível em: [Portal da Câmara dos Deputados \(camara.leg.br\)](https://portal.da.camara.br). Acesso em: 01 de abr. 2024.

BRAZ, Shélida V. **A Importância da Fenotipagem Aprofundada no Diagnóstico de Síndromes Genéticas**. Universidade de Brasília Faculdade de Ciências da Saúde Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde. Brasília, 2022;

CAMACHO, Diogo *et al.* **Next-Generation Machine Learning for Biological Networks**. Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering, Harvard University, Boston, MA 02115, USA. Elsevier Inc. Cell 173, June 14, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.05.015>

CAMBRIA, Tom. *et al.* **Recent Trends in Deep Learning Based Natural Language Processing**. IEEE COMPUTATIONAL INTELLIGENCE MAGAZINE. Jul. 2018;

CHALLA, Anup P. *et al.* **Virtual screening for the discovery of microbiome β -glucuronidase inhibitors to alleviate cancer drug toxicity**. J Chem Inf Model. Abr. 2022.

CHEN, Zhao Yi *et al.* **Applications of artificial intelligence in drug development using real-world data**. Department of Health Outcomes and Biomedical Informatics, College of Medicine, University of Florida, Gainesville, FL 32610-0177, USA; AI Innovation Center, Novartis, Cambridge, MA 02142, USA; Drug Discov Today. 2021 May; 26(5): 1256–1264. doi:10.1016/j.drudis.2020.12.013.

GRUPTA, Rohan. *et al.* **Inteligência artificial para aprendizagem profunda: abordagem de inteligência de máquina para descoberta de medicamentos**. Laboratório de Neurociência Molecular e Genômica Funcional, Departamento de Biotecnologia, Universidade Tecnológica de Delhi (anteriormente DCE), Shahbad Daulatpur, Bawana Road, Delhi 110042, Índia. Springer Nature Switzerland AG 2021. Delhi, 12 de abr. 2021;

MENDES, Karina D. S. *et al.* **REVISÃO INTEGRATIVA: MÉTODO DE PESQUISA PARA A INCORPORAÇÃO DE EVIDÊNCIAS NA SAÚDE E NA ENFERMAGEM.** Universidade de São Paulo (EERP/USP). Texto Contexto Enferm, Florianópolis, Dez. 2008.

NAYARISSERI, Anuraj. *et al.* **Artificial Intelligence, Big Data and Machine Learning Approaches in Precision Medicine & Drug Discovery.** Bentham Science Publishers. Current Drug Targets, Vol. 22, No. 6. 2021.

RODA, Celina I. N. **A Inteligência Artificial na Descoberta de Novos Medicamentos.** Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia. Universidade de Lisboa Faculdade de Farmácia. Lisboa, 2022;

GOLDBERG, Y. "A primer on neural network models for natural language processing," J. Artif. Intell. Res., vol. 57, pp. 345–420, Nov., 2016.

HAMET P, Tremblay J (2017) **Inteligência artificial em medicina.** Metabolismo. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.011>;

HINTON, Geoffrey *et al.* **Deep learning.** REVIEW. 436 | NATURE | VOL 521. 28 de Mai. de 2015;

TATONETTI, Nicholas P. *et al.* **Artificial Intelligence for Drug Toxicity and Safety.** Columbia University Medical Center New York, NY. Trends Pharmacol Sci. Set. 2019;

VATANSEVER, S. *et al.* Artificial intelligence and machine learning-aided drug discovery in central nervous system diseases: State-of-the-arts and future directions. Medicinal Research Reviews published by Wiley Periodicals LLC. Jul. 2020

VERMA, Jitender *et al.* **3D-QSAR in Drug Design - A Review.** Department of Pharmaceutical Chemistry, Bombay College of Pharmacy, Kalina, Santacruz (E), Mumbai 400 098, India. Current Topics in Medicinal Chemistry, 10, 95-115. Bentham Science Publishers Ltd. 2010

ZHANG, Le *et al.* **Artificial intelligence in cancer target identification and drug Discovery**. Signal Transduction and Targeted Therapy. SPRINGER NATURE. Mai. 2022;

ZHANG, Zhongheng. **Introduction to machine learning: k-nearest neighbors**. Big-data Clinical Trial Colum. Annals of Translational Medicine. Department of Critical Care Medicine, Jinhua Municipal Central Hospital, Jinhua Hospital of Zhejiang University, Jinhua 321000, China. Fev. 2016.

ZHU, Hao. **Big Data and Artificial Intelligence Modeling for Drug Discovery**. Annu Rev Pharmacol Toxicol; 60: 573–589. doi:10.1146/annurevpharmtox-010919-023324. Department of Chemistry and Center for Computational and Integrative Biology, Rutgers University, Camden, New Jersey 08102, USA;; 06 de janeiro de 2020.

ZHONG, F., XING, J., LI, X., LIU, X., FU, Z., XIONG, Z., LU, D., WU, X., ZHAO, J., TAN, X., LI, F., LUO, X., LI, Z., CHEN, K., ZHENG, M., & JIANG, H. (2018). **Artificial intelligence in drug design**. In *Science China Life Sciences* (Vol. 61, Issue 10, pp. 1191–1204). Science in China Press. <https://doi.org/10.1007/s11427-018-9342-2>

BASILE, A. O., YAHY, A., & TATONETTI, N. P. (2019). **Artificial Intelligence for Drug Toxicity and Safety**. In *Trends in Pharmacological Sciences* (Vol. 40, Issue 9, pp. 624–635). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.07.005>

HARRER, S., SHAH, P., ANTONY, B., & HU, J. (2019). **Artificial Intelligence for Clinical Trial Design**. In *Trends in Pharmacological Sciences* (Vol. 40, Issue 8, pp. 577–591). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.05.005>

JUNG, M., Park, H. Y., Park, G. Y., Lee, J. I., Kim, Y., Kim, Y. H., Lim, S. H., Yoo, Y. J., & Im, S. (2023). **Post-Stroke Infections: Insights from Big Data Using Clinical Data Warehouse (CDW)**. *Antibiotics*, 12(4). Abr., 2023;

JIMÉNEZ-LUNA, J., GRISONI, F., WESKAMP, N., & SCHNEIDER, G. (2021). **Artificial intelligence in drug discovery: recent advances and future perspectives**. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 16(9), 949–959. <https://doi.org/10.1080/17460441.2021.1909567>

KOLLURI, S., LIN, J., LIU, R., ZHANG, Y., & ZHANG, W. (2022). **Machine Learning and Artificial Intelligence in Pharmaceutical Research and Development: a Review**. In *AAPS Journal* (Vol. 24, Issue 1). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1208/s12248-021-00644-3>

LIANG, G., FAN, W., LUO, H., & ZHU, X. (2020). **The emerging roles of artificial intelligence in cancer drug development and precision therapy**. In *Biomedicine and Pharmacotherapy* (Vol. 128). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110255>

MAK, K. K., & PICHKA, M. R. (2019). **Artificial intelligence in drug development: present status and future prospects**. In *Drug Discovery Today* (Vol. 24, Issue 3, pp. 773–780). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.11.014>

PAUL, D., SANAP, G., SHENOY, S., KALYANE, D., KALIA, K., & TEKADE, R. K. (2021). Artificial intelligence in drug discovery and development. In *Drug Discovery Today* (Vol. 26, Issue 1, pp. 80–93). Elsevier Ltd.

RAMESH, A. N., Kambhampati, C., Monson, J. R. T., & Drew, P. J. (2004). **Artificial intelligence in medicine**. In *Annals of the Royal College of Surgeons of England* (Vol. 86, Issue 5, pp. 334–338). <https://doi.org/10.1308/147870804290>

SARKAR, C., Das, B., RAWAT, V. S., WAHLANG, J. B., NONGPIUR, A., TIEWSOH, I., LYNGDOH, N. M., Das, D., BIDAROLLI, M., & SONY, H. T. (2023). **Artificial Intelligence and Machine Learning Technology Driven Modern Drug Discovery and Development**. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 3). MDPI.

TABIB, Seyed N. S., Madgwick, M., Sudhakar, P., Verstockt, B., Korcsmaros, T., & Vermeire, S. (2020). **Big data in IBD: Big progress for clinical practice**. In *Gut* (Vol. 69, Issue 8, pp. 1520–1532). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320065>

VATANSEVER, S., SCHLESSINGER, A., WACKER, D., KANISKAN, H. Ü., JIN, J., ZHOU, M. M., & ZHANG, B. (2021). **Artificial intelligence and machine learning-aided drug discovery in central nervous system diseases: State-of-the-arts and future directions**. In *Medicinal Research Reviews* (Vol. 41, Issue 3, pp. 1427–1473). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/med.21764>

YOU, Y., LAI, X., PAN, Y., ZHENG, H., VERA, J., LIU, S., DENG, S., & ZHANG, L. (2022). **Artificial intelligence in cancer target identification and drug discovery.** In *Signal Transduction and Targeted Therapy* (Vol. 7, Issue 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00994-0>

SHANBHOGUE MH, THIRUMALESHWAR S, TEGGINAMATH PK, SOMAREDDY HK. **Artificial Intelligence in Pharmaceutical Field - A Critical Review.** *Curr Drug Deliv.* 2021;18(10):1456-1466. doi: 10.2174/1567201818666210617100613. PMID: 34139981.