

INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NO DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

¹Gabriel Wilker de Alencar Farias; ²Diogo Paula Lima; ³Antonia Giovana Gonçalves Ferreira;
⁴Vitória Vivian Freire Rocha; ⁵Rúbia Ellen Campelo Costa; ⁶Tiago Lima Sampaio.

^{1, 2, 3, 4, 5} Graduando (a) em Farmácia pela Universidade Federal do Ceará – UFC; ⁶Doutor em
Farmacologia pela Universidade Universidade Federal do Ceará – UFC.

Área temática: Inovações em Farmácia e Farmacologia

Modalidade: Comunicação Oral Online

E-mail dos autores: gwilker2001@gmail.com¹; diogopaula@alu.ufc.br²;
giovanaferrera@alu.ufc.br³; vitoriavivianfarm@alu.ufc.br⁴; ellen.campelocosta@gmail.com⁵;
tiagosampaio@ufc.br⁶

RESUMO

INTRODUÇÃO: O desenvolvimento de novos antimicrobianos representa um grande desafio devido à crescente ameaça da resistência antimicrobiana. Diante disso, a Inteligência Artificial (IA) tem sido explorada para solucionar esse paradigma. **OBJETIVO:** Encontrar evidências da aplicação de Inteligência Artificial no desenvolvimento de fármacos com atividade antimicrobiana. **MÉTODOS:** Trata-se de uma revisão de literatura. Para a busca, foram utilizadas as bases de dados Medline, Scielo e BVS. Foram empregados os seguintes descritores em Ciências da Saúde: “artificial intelligence”, “drug development”, “drug design”, “antimicrobial” e “antibiotic”, auxiliados pelo uso dos operadores booleanos “AND” e “OR”. **RESULTADOS:** Nos 4 trabalhos encontrados, a Inteligência Artificial foi aplicada com o propósito de identificar, desenvolver, selecionar e sintetizar peptídeos com atividade antimicrobiana. As *Machine Learning* foram o modelo de IA mais prevalente, sendo capazes de desenvolver novos peptídeos antimicrobianos com base em dados previamente fornecidos a ela sobre o assunto. Os peptídeos que obtiveram bons resultados *in silico*, foram selecionados para síntese e demonstram boa eficácia contra microorganismos e, em um dos estudos, demonstraram um amplo espectro de ação, sendo eficazes inclusive contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenem. **CONCLUSÃO:** A integração da Inteligência Artificial representa uma estratégia inovadora e promissora para enfrentar a resistência bacteriana, oferecendo novas oportunidades para tratamentos eficazes e sustentáveis. Contudo, a transição desses resultados experimentais para a prática clínica ainda requer uma validação substancial.

Palavras-chave: Inteligência Artificial, Antibacterianos, Resistência Microbiana a Medicamentos.

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de novos antimicrobianos representa grande desafio devido, principalmente, à crescente ameaça de resistência bacteriana aos fármacos e potencial crise

sanitária. Com isso, novas estratégias para a identificação de novos compostos são estudadas e, aliadas aos avanços tecnológicos, permitem uma análise mais eficiente de substâncias com potencial terapêutico, em um menor período e custos mais baixos que os métodos convencionais. Métodos inovadores, como Inteligência Artificial (IA), técnicas computacionais e abordagens de *Machine Learning*, um modelo de IA, têm contribuído para o desenvolvimento de novos medicamentos (Mwangi *et al.*, 2023).

A resistência bacteriana é um problema que abrange aspectos terapêuticos, epidemiológicos, de saúde pública, pesquisa e indústria. É essencial que novos antibióticos sejam continuamente investigados e desenvolvidos, juntamente com a busca por novas opções de tratamento, uma vez que a habilidade adaptativa das bactérias parece ser uma fonte interminável (Terreni *et al.*, 2021). Dessa forma, a Inteligência Artificial é uma estratégia alternativa atual capaz de atender tais aspectos de forma otimizada, ao personalizar o design de fármacos em prol de potencializar os efeitos farmacológicos dos medicamentos. (Zhong *et al.*, 2018).

Diante disso, o objetivo deste trabalho é encontrar evidências da aplicação de Inteligência Artificial no desenvolvimento de fármacos com atividade antimicrobiana.

2 MÉTODO

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura de natureza exploratória sobre o uso de Inteligência Artificial no processo de desenvolvimento de antimicrobianos, no qual foram utilizados para pesquisa trabalhos indexados nas bases de dados Medline, Scielo e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). Foram empregados os seguintes descritores em Ciências da Saúde: “*artificial intelligence*”, “*drug development*”, “*drug design*”, “*antimicrobial*” e “*antibiotic*”, auxiliados pelo uso dos operadores booleanos “AND” e “OR”. Consideraram-se para a revisão somente os artigos escritos em um período de até 10 anos, de acesso gratuito e nos idiomas português, inglês e espanhol, sendo excluídos revisões de literatura e aqueles que tangenciam o tema principal ou que se encontravam em duplicata.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 38 artigos (BVS e Medline e Scielo). Após leitura na íntegra, 4 artigos foram selecionados para análise segundo os critérios adotados.

Nos estudos encontrados a Inteligência Artificial foi aplicada com o propósito de identificar e desenvolver peptídeos com atividade antimicrobiana. Os trabalhos de Lata *et al.* (2023) e Yin *et al.* (2024) demonstram a eficácia da IA na otimização de peptídeos antimicrobianos. O uso de redes adversariais, conforme o estudo de Lin *et al.* (2023), permitiu a criação de peptídeos com amplo espectro de ação contra, inclusive, cepas resistentes, como *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*.

O estudo conduzido por Lata *et al.* (2023) desenvolveu dois peptídeos, YRA15-13 e YRA15-23, análogos do peptídeo YRA-15, que demonstraram ótima atividade antibacteriana *in silico*, e em testes de microdiluição em caldo e halo de inibição, com concentrações inibitórias mínimas (MIC) variando entre 2,5 a 80 μ M. Além disso, apresentaram baixa citotoxicidade em células isoladas e em testes com modelo de infecção de feridas de queimadura em camundongos, além de baixa atividade hemolítica e alta estabilidade contra proteases, com eficácia inibitória semelhante ao do tratamento com colistina, demonstrando a viabilidade dos peptídeos em infecções.

As *Machine Learning* foram o modelo de IA mais prevalente, sendo capazes de desenvolver novos peptídeos antimicrobianos com base em dados previamente fornecidos a ela sobre o assunto (Lin *et al.*, 2023; Yin *et al.*, 2024; Wu *et al.*, 2024). A pesquisa de Wu *et al.* (2024) gerou polímeros com atividade antimicrobiana, sendo que 83 polímeros foram identificados como candidatos com atividade antimicrobiana de amplo espectro, e um deles, DM0.8iPen0.2, com atividade potente contra microorganismos resistentes a antibióticos. O processo foi otimizado utilizando um sistema paralelo para restringir a variabilidade estrutural química dos peptídeos. Yin *et al.*, (2024) utilizou um modelo de *Machine Learning* que combinava dois dois sistemas para a síntese de peptídeos antimicrobianos. O sistema *Ap_Sin*, capaz de distinguir peptídeos antimicrobianos (PAM) de peptídeos não-antimicrobianos (PNAM), e o *Ap_Gen*, capaz de sequenciar aminoácidos aleatoriamente em cadeias peptídicas. Desse modo, foram identificados 2675 PAM em potencial. Destes, 180 foram selecionados para síntese. 18 peptídeos apresentaram uma alta atividade antimicrobiana, sendo que 16 deles apresentaram concentração inibitória mínima menor que 10 μ p/mL contra pelo menos um dos patógenos testados. Ambos estudos demonstraram a viabilidade dos peptídeos sintetizados contra microorganismos em testes *in vitro*.

A pesquisa efetuada por Lin *et al.* (2023) também aplicou um sistema de *Machine Learning* a fim de selecionar com eficiência os peptídeos mais promissores para atividade antimicrobiana.

Após aprovação no teste *in silico*, 8 peptídeos foram selecionados para síntese e triagem contra diversas cepas de bactérias, incluindo aquelas resistentes a antibióticos. 2 deles, GAN-pep 3 e GAN-pep 8, demonstraram um amplo espectro de ação, sendo eficazes inclusive contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenem, demonstrando o potencial das IA também no desenvolvimento de fármacos contra espécies de microorganismo resistentes.

4 CONCLUSÃO

A Inteligência Artificial (IA) tem se mostrado uma ferramenta inovadora no desenvolvimento de fármacos antimicrobianos, oferecendo novas abordagens para enfrentar a resistência bacteriana. Os resultados apresentados nesta revisão destacam como a Inteligência Artificial está revolucionando o desenvolvimento e a descoberta de novos antimicrobianos, apresentando soluções promissoras para os desafios atuais da farmacologia e da resistência antimicrobiana, oferecendo novas oportunidades para tratamentos eficazes e sustentáveis.

Contudo, é importante notar que todos os resultados apresentados são de caráter experimental. Apenas o estudo de Lata *et al.* (2023) incluiu testes em tecido vivo (rato), porém nenhum deles apresentou ensaios clínicos em humanos. Assim, os compostos desenvolvidos ainda não são produtos prontos para comercialização, e necessitam de mais estudos para validação clínica e segurança antes de qualquer aplicação em seres humanos. Sendo assim, a transição desses resultados experimentais para a prática clínica ainda requer uma validação substancial.

REFERÊNCIAS

LATA, M. et al. Evolutionary and in silico guided development of novel peptide analogues for antibacterial activity against ESKAPE pathogens. **Current research in microbial sciences**, v. 4, p. 100183–100183, 1 jan. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11427-018-9342-2>

LIN, T.-T. et al. Intelligent De Novo Design of Novel Antimicrobial Peptides against Antibiotic-Resistant Bacteria Strains. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 7, p. 6788, 1 jan. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms24076788>

MWANGI, J. et al. Design Methods for Antimicrobial Peptides with Improved Performance. **Zoological Research**, v. 44, n. 6, p. 1095-1114, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.24272/j.issn.2095-8137.2023.246>

TERRENI, M.; TACCANI, M.; PREGNOLATO, M. New Antibiotics for Multidrug-Resistant Bacterial Strains: Latest Research Developments and Future Perspectives. **Molecules**, v. 26, n. 9, p. 2671, 2 maio 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26092671>

WU, T. et al. AI-guided few-shot inverse design of HDP-mimicking polymers against drug-resistant bacteria. **Nature Communications**, v. 15, n. 1, 26 jul. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-50533-4>

YIN, K. et al. Machine Learning Accelerates De Novo Design of Antimicrobial Peptides. **Interdisciplinary sciences: computational life sciences**, 28 fev. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12539-024-00612-3>

ZHONG, F. et al. Artificial intelligence in drug design. **Science China Life Sciences**, v. 61, n. 10, p. 1191–1204, 1 out. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11427-018-9342-2>