

Proposta de modificação molecular: análise de parâmetros físico-químicos, farmacocinéticos e toxicológicos “*in silico*” de fármacos barbitúricos

Molecular modification proposal: analysis of physicochemical, pharmacokinetic and toxicological parameters “*in silico*” of barbituric drugs

Propuesta de modificación molecular: análisis de parámetros fisicoquímicos, farmacocinéticos y toxicológicos “*in silico*” de medicamentos barbitúricos

Recebido: 22/09/2022 | Revisado: 06/10/2022 | Aceitado: 08/10/2022 | Publicado: 14/10/2022

Henrique Hidelbrando Mendes Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6382-0776>

Centro Universitário Unifacid, Brasil

E-mail: henriquehidelbrando@hotmail.com

Matheus Henrique Pereira Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9993-1571>

Centro Universitário Unifacid, Brasil

E-mail: matheus.alves60.mh@gmail.com

Renan José Sousa Gonçalves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2486-6410>

Centro Universitário Unifacid, Brasil

E-mail: renan.sgoncalves@outlook.com

Nathalia de Aguiar Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2258-875X>

Centro Universitário Unifacid, Brasil

E-mail: nathalia_pr@outlook.com

Cristiano Ribeiro Gonçalves Affonso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8473-2641>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: cristianorgaffonso@yahoo.com

Resumo

Este trabalho teve como objetivo propor modificações moleculares e comparar as características de três fármacos barbitúricos e de seus análogos desenvolvidos *in silico* através de procedimentos e técnicas computacionais utilizando programas gratuitos. Os barbitúricos foram a classe escolhida para esse estudo, os fármacos selecionados foram: Fenobarbital, Pentobarbital e Amobarbital, sendo modificados através de simulações *in silico*. Foram propostos três análogos, sendo analisados e comparados com os protótipos, utilizando os programas gratuitos, *Marvinsketch*, onde foi possível avaliar parâmetros como: Log P, doadores/aceptores de hidrogênio e Superfície de Van Der Walls. No *PreADMET* se obteve parâmetros como BHE, HIA, Caco-2, MDCK, CYP-3A4, Teste Ames, Carcinogenicidade (Ratos) e Risco hERG. Através do *Osiris Property Explorer*, foi avaliado os seguintes parâmetros: Mutagenicidade, tumorigenicidade, irritabilidade, efeito reprodutivo, solubilidade, peso molecular, polaridade, druglikeness e Drug-Score. Com os resultados obtidos no *PreADMET* referentes a BHE, os análogos BBT-F e BBT-A obtiveram melhores resultados, enquanto o BBT-P houve piora no resultado. Em relação ao HIA, os valores se mostraram satisfatórios, apresentando uma boa absorção intestinal. Quanto a toxicidade, foi verificado o teste de Ames, onde todas as moléculas se apresentaram mutagênicas. Com os resultados obtidos no *Osiris*, todos os fármacos protótipos se mostraram mutagênicos, enquanto nos análogos, apenas o BBT-P apresentou mutagenicidade. Quanto a tumorigenicidade, os fármacos protótipos se mantiveram em risco médio a elevado, enquanto os fármacos análogos, todos apresentaram resultados não tumorigênicos. Portanto, conclui-se que foi possível fazer uma análise preliminar, rápida e de baixo custo, auxiliando na pesquisa de novos fármacos através de ferramentas computacionais.

Palavras-chave: Técnicas computacionais; Análogos; Molécula; Toxicidade.

Abstract

This research aimed to propose molecular modifications and compare the characteristics of three barbiturate drugs and their analogues developed *in silico* through procedures and computational techniques using free programs. Barbiturates were the class chosen for this study, the selected drugs were: Phenobarbital, Pentobarbital and Amobarbital, being modified through simulations *in silico*. Three analogues were proposed, being analyzed and compared with the prototypes, using the free programs, *Marvinsketch*, where it was possible to evaluate parameters such as: Log P, hydrogen donors/acceptors and Van Der Walls Surface. In *PreADMET*, parameters such as BHE,

HIA, Caco-2, MDCK, CYP-3A4, Ames Test, Carcinogenicity (Rats) and hERG Risk were obtained. Through the *Osiris Property Explorer*, the following parameters were evaluated: Mutagenicity, tumorigenicity, irritability, reproductive effect, solubility, molecular weight, polarity, druglikeness and Drug-Score. With the results obtained in *PreADMET* referring to BHE, the analogues BBT-F and BBT-A obtained better results, while the BBT-P had a worsening in the result. In relation to HIA, the values proved to be satisfactory, exhibiting good intestinal absorption. As for toxicity, the Ames test was verified, where all molecules were mutagenic. With the results obtained in *Osiris*, all the prototype drugs proved to be mutagenic, while in the analogues, only BBT-P showed mutagenicity. As for tumorigenicity, the prototype drugs remained at medium to high risk, while analogue drugs all showed non-tumorigenic results. Therefore, it is concluded that it was possible to make a preliminary, fast and low-cost analysis, helping in the research of new drugs through computational tools.

Keywords: Computational techniques; Analogues; Molecule; Toxicity.

Resumen

Este trabajo tuvo como objetivo proponer modificaciones moleculares y comparar las características de tres fármacos barbitúricos y sus análogos desarrollados *in silico* a través de procedimientos y técnicas computacionales utilizando programas libres. Los barbitúricos fueron la clase escogida para este estudio, los fármacos seleccionados fueron: Fenobarbital, Pentobarbital y Amobarbital, siendo modificados en simulaciones *in silico*. Se propusieron tres análogos, siendo analizados y comparados con los prototipos, utilizando programas libres, *Marvinsketch*, evaluó parámetros como: Log P, donantes/aceptores de hidrógeno y Superficie de Van Der Walls. En *PreADMET* se obtuvieron parámetros como BHE, HIA, Caco-2, MDCK, CYP-3A4, Prueba de Ames, Carcinogenicidad (Ratas) y Riesgo hERG. Usando el *Osiris Property Explorer*, se evaluaron los siguientes parámetros: Mutagenicidad, tumorigenicidad, irritabilidad, reproducción, solubilidad, peso molecular, polaridad, druglikeness y Drug-Score. Los resultados obtenidos en *PreADMET* referidos a BHE, los análogos BBT-F y BBT-A obtuvieron mejores resultados, mientras que BBT-P tuvo peor resultado. En relación a HIA, los valores fueron satisfactorios, con buena absorción intestinal. En la toxicidad, se verificó la prueba de Ames, donde todas las moléculas resultaron mutagénicas. Con los resultados obtenidos en *Osiris*, todos los fármacos prototipo demostraron ser mutagénicos, mientras que en los análogos, solo BBT-P mostró mutagenicidad. En cuanto a la tumorigenicidad, los fármacos prototipo permanecieron en un riesgo medio a alto, mientras que todos los fármacos análogos mostraron resultados no tumorigénicos. Por lo tanto, se concluye que fue posible realizar un análisis preliminar, rápido y de bajo costo, ayudando en la investigación de nuevos fármacos a través de herramientas computacionales.

Palabras clave: Técnicas computacionales; Análogos; Molécula; Toxicidade.

1. Introdução

Em 1864, a combinação feita por Adolf von Baeyer, de ureia e ácido malônico encontrado em maçãs utilizando a condensação, descobriria o ácido barbitúrico, que no futuro substâncias derivadas desse ácido seriam usadas como medicamentos, sendo depressores do sistema nervoso central (SNC) capazes de produzir efeitos sedativos e ansiolíticos, porém, em doses um pouco mais elevadas são capazes de provocar morte por depressão respiratória e insuficiência cardiovascular (Morales, 2019).

A modificação molecular tem como objetivo melhorar a utilidade da droga por meio da alteração de sua estrutura química previamente conhecida (Dos Santos, et al., 2018). Essa técnica por sua vez, é muito utilizada para o desenvolvimento de estruturas análogas, buscando uma melhor farmacocinética e/ou farmacodinâmica e interações similares com os receptores, e podendo ter até reações inesperadas em outros receptores (Pereira, 2022).

A indústria farmacêutica está sempre buscando inovações, sendo dinâmica e sempre muito ativa na pesquisa e desenvolvimento (Aguiar, et al., 2020). Com a constante necessidade de inovações, a indústria farmacêutica busca constantemente introduzir novos produtos, serviços e processos ou na melhoria dos já existentes, com nas suas funcionalidades ou características (Melo, 2019).

Experimentos “*in silico*” são ensaios computacionais que utilizam de softwares para coletar e analisar dados, físico-químicos, biológicos e médicos. Através da farmacologia *in silico* é possível integrar essas técnicas computacionais, e é possível criar modelos e simulações capazes de fornecer previsões relevantes e até hipóteses medico terapêuticas (Dos Santos, et al., 2018). Somando aos estudos *in vivo* e *in vitro*, experimentos *in silico* tem sido cada vez mais requisitados, pelo baixo custo e pela simplificação no desenvolvimento de medicamentos. O estudo *in silico* tem sido bastante empregado para

descobrir novas substâncias com potencial terapêutico, bem como na eliminação de candidatos sem eficácia clínica, alta toxicidade, muitas reações adversas e propriedades farmacocinéticas inadequadas (Bernardo, 2022).

Diante do exposto, este trabalho teve como objetivo propor três modificações moleculares de três fármacos barbitúricos e comparar as características com seus análogos, as seis moléculas foram desenvolvidas e analisadas *in silico* através de procedimentos e técnicas computacionais empregados no desenvolvimento de fármacos utilizando programas gratuitos.

2. Metodologia

Segundo Pereira et al. (2018), esta é uma pesquisa do tipo experimental, qualitativa, quantitativa e explicativa, embasando-se no estudo das características farmacocinéticas, toxicológicas e físico-químicas de protótipos dos fármacos ansiolíticos barbitúricos que são Fenobarbital, Pentobarbital e Amobarbital, foi proposta uma modificação molecular para cada molécula, as seis moléculas foram avaliadas e comparadas *in silico* através da utilização de softwares gratuitos de Química Farmacêutica Medicinal que foram utilizados para coleta de dados e análise dos mesmos.

Os barbitúricos foram a classe escolhida para esse estudo por existir uma grande margem de efeitos adversos e sua necessidade de controle de uso, pois ela possui um alto nível de toxicidade, em visão disso foram modificados através de simulações *in silico* que está diretamente relacionado aos termos biológicos mais conhecidos como *in vivo* e *in vitro*, onde se utiliza programas computacionais que podem ser usados para fazer previsões sobre o resultado das alterações feitas. Todos os dados da pesquisa foram coletados durante o ano de 2020.

Marvin Sketch 6.2.2

Utilizou-se as ferramentas do Marvin Sketch para gerar as estruturas químicas das moléculas, foi calculado o número de estereoisômeros possíveis e observado a isomeria da molécula, além de gerar o nome IUPAC dos compostos, foram geradas as imagens das moléculas otimizadas em 2D, após isso adicionou-se os hidrogênios e otimizou-se todas as moléculas em 3D e foi realizado cálculos para as análises físico-químicas, log P, e doadores e aceptores de Hidrogênio de todas as seis moléculas do estudo (protótipos e análogos).

PreADMET 2.1

Utilizou-se o software online PreADMET para obter dados relacionados a toxicidade, farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) dos fármacos protótipos e de seus análogos, através de análise quantitativa. Foi analisado os seguintes parâmetros, capacidade de absorção da barreira hematoencefálica (BHE), absorção intestinal dos fármacos em humanos (HIA), Caco-2 que se mostra muito valioso para estimar o índice de absorção de compostos pela administração oral e o MDCK (Madin-Darby canine kidney) que remete a excreção dos fármacos. Sobre a metabolização dos fármacos, foi medido também a capacidade de não inibição pelos protótipos e análogos através do comportamento da CYP-3A4 que é uma subfamília do CYP-450.

OSIRIS Property Explorer

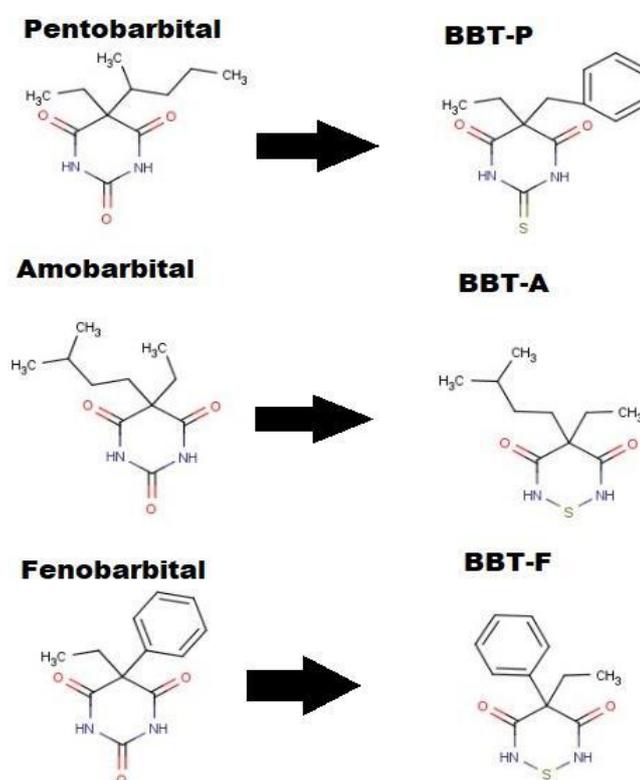
O programa OSIRIS Property Explorer foi a ferramenta utilizada para promover as modificações moleculares. Através dele foi possível observar alguns parâmetros físico-químicos e também a respeito de efeitos indesejáveis, importantes para o melhoramento dos fármacos protótipos. Outro parâmetro avaliado, foi a respeito da previsão de forma automática a respeito da mutagenicidade, toxicidade, irritabilidade, efeito reprodutivo, Log P, Solubilidade, peso molecular, polaridade, druglikeness e Drug-Score. Os resultados alcançados pelas suas previsões foram avaliados e codificados através das cores vermelho, amarelo

e verde que se referem sobre os riscos dos fármacos, considerando assim, a cor verde indica desempenho compatível com drogas que dispõem potencial e segurança para uso terapêutico.

3. Resultados e Discussão

Foi realizado na etapa inicial a montagem de imagens das estruturas 2D, onde é possível verificar as alterações moleculares que foram feitas a partir dos protótipos, e os análogos foram todos nomeados. O primeiro fármaco modificado recebeu a sigla BBT-A (obtido a partir do protótipo Amobarbital), BBT-P (obtido a partir do Pentobarbital) e o BBT-F (obtido do Fenobarbital). Todos estes podem ser observados na imagem (Figura 1) a seguir.

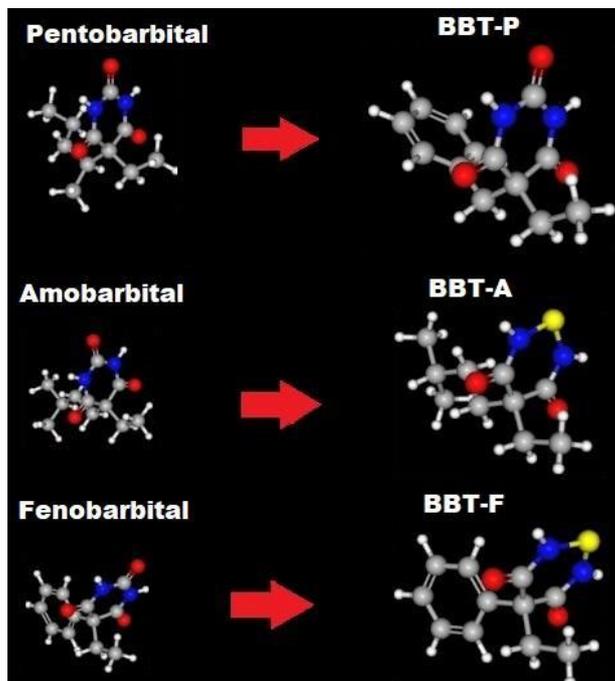
Figura 1 – Esquema em 2D das moléculas dos fármacos protótipos e dos análogos desenvolvidos através do Marvin Sketch 6.2.2



Fonte: Dados da Pesquisa (2020).

Na Figura 2 é mostrado o arranjo das moléculas assim como na Figura 1, porém sendo representadas em 3D onde também é possível observar os protótipos do lado esquerdo e os análogos do lado direito.

Figura 2 – Esquema em 3D das moléculas dos fármacos protótipos e dos análogos desenvolvidos através do Marvin Sketch 6.2.2.



Fonte: Dados da Pesquisa (2020).

Um estudo realizado em 1997, por Christopher A. Lipinski e colaboradores da indústria Farmacêutica Pfizer, utilizando mais de 2000 fármacos onde avaliaram as principais propriedades físico-químicas que os fármacos necessitavam para ter boa permeabilidade intestinal e solubilidade em água, que são indispensáveis para o uso oral. E adentrando no estudo da regra dos 5 de Lipinski, é destacada 5 propriedades essenciais para as moléculas como, log P, peso molecular, aceptores e doadores de hidrogênio (H), e os sítios de interação para os principais alvos de fármacos (Santos, et al., 2018).

Utilizando o software Marvin Sketch, foi possível obter os valores do quadro 1, todos os valores de massa obtidos foram semelhantes, na média de 235,58 Daltons tanto para os protótipos quanto para os análogos. Segundo a regra de Lipinski (regra dos 5), o número de massa ideal para os fármacos tem que ser de até no máximo 500 Daltons para que estes consigam atravessar as membranas celulares do organismo. (Lipinski, et al., 1997) Com base nesta regra, todas as moléculas apresentadas no Quadro 1 se encontram dentro dos requisitos estabelecidos pela regra.

Um outro parâmetro físico-químico avaliado foi o Log P, que representa o coeficiente de partição, afim de quantificar a lipofilicidade de compostos bioativos. De acordo com a regra dos 5, os valores ideais para o Log P estão entre 1 e 5, onde valores abaixo de 1 representam baixa capacidade de atravessar as membranas celulares. Quando se apresentam acima de 5, representam uma alta capacidade da molécula apresentar toxicidade, pois, irá atravessar as membranas celulares de forma exagerada podendo provocar diversos problemas para os indivíduos. De acordo com os resultados obtidos (Quadro 1) os valores se encontram dentro dos parâmetros estabelecidos.

A regra dos 5 dita que o número ideal para doadores de (H) que uma molécula deve conter seja de no máximo 5, já os aceptores de (H) que podem conter na molécula, seja no máximo 10. Quanto maior ou menor o número de doadores ou aceptores, a molécula poderá ter maior ou menor interação com moléculas de H₂O que estão no organismo, pois se a molécula possuir muitas interações pode acabar afetando o processo de absorção. Os resultados obtidos (Quadro 1) se encontram dentro do que foi proposto pela regra.

Quadro 1 – Pesquisa dos parâmetros físico-químicos baseados na regra de Lipinski obtidos no Marvin Sketch 6.2.2.

Fármaco	Massa	Log P	Doadores de H	Aceptores de H	Superfície de Van der Waals
Amobarbital	226,2	1,89	2	3	369,2
BBT-A	230,3	2,37	2	2	362,0
Pentobarbital	226,2	1,86	2	3	367,9
BBT-P	262,3	2,69	2	2	357,3
Fenobarbital	232,2	1,41	2	3	322,3
BBT-F	236,3	2,07	2	2	315,1

Fonte: Dados da Pesquisa (2020).

Os resultados obtidos com base no PreADMET trazem parâmetros farmacocinéticas importantes para a compreensão do funcionamento dos fármacos no organismo, estes podem ser observados no quadro a seguir (Quadro 2), onde BHE (Barreira Hemato Encefálica), HIA (absorção intestinal humana), Caco-2 (células de adenocarcinoma colorretal humano), MDCK (células renais caninas Madin-Darby), LPP (Ligação às proteínas plasmáticas) foram os parâmetros obtidos.

Quadro 2 – Relação dos parâmetros farmacocinéticos encontrados por meio de dados do PreADMET 2.1.

Fármaco	BHE	HIA	Caco-2	CYP3A4	MDCK	LPP
Amobarbital	1.01	82.1	1.29	Não	75.1	81.0
BBT-A	1.39	84.4	19.5	Não	68.6	83.7
Pentobarbital	1.01	82.1	1.29	Não	61.3	80.9
BBT-P	0.93	93.9	3.08	Não	33.9	83.6
Fenobarbital	0.49	89.2	2.0	Não	36.4	85.2
BBT-F	0.64	88.2	20.1	Não	31.4	56.2

Fonte: Dados da Pesquisa (2020).

Os resultados obtidos referentes ao BHE que é uma barreira do sistema nervoso central que atua dificultando que substâncias provenientes do sangue acessem o sistema nervoso central (Vieira & Sousa, 2013). Os fármacos BBT-F e BBT-A apresentaram os melhores resultados na barreira hematoencefálica em relação aos seus protótipos, enquanto o análogo BBT-P houve uma diminuição.

Os valores utilizados para definir a absorção intestinal humana são ditados pelo parâmetro HIA que são: absorção elevada de 70% a 100%, absorção regular de 20% a 70% e pouca absorção de 0% a 20%. (Da Silva Miranda, et al., 2021). Os valores relacionados ao HIA se apresentaram satisfatórios em todos os fármacos, ou seja, apresentam uma boa absorção intestinal.

Caco-2 são uma linhagem de células do intestino, e é um parâmetro importante referente a absorção intestinal dos fármacos, se a permeabilidade das moléculas for abaixo dos valores esperados, dificilmente terão uma absorção satisfatória (Gabriel, 2021). Os melhores resultados foram observados nos análogos BBT-F e BBT-A, apresentando uma maior capacidade de absorção por uma linhagem específica de células do cólon humano.

CYP3A4 pertence a subfamília da CYP450 sendo importante para o metabolismo hepático das drogas em humanos adultos e alguns fármacos podem inibir essa enzima (Habenschus, 2021). Os resultados obtidos no PreADMET 2.1. no quadro 2, podemos observar que nenhum dos fármacos teve ação sobre essa enzima.

MDCK são células de origem do rim canino, e são utilizadas para prever a absorção de compostos desde 1989, contudo, através desse parâmetro é possível medir a excreção renal de substâncias (Dolabela, et al., 2018). De acordo com o quadro 2, pode-se observar que houve uma diminuição em todos os análogos em relação aos protótipos, o que resulta numa menor excreção dos fármacos.

LPP se refere a ligação dos fármacos as proteínas plasmáticas, esse parâmetro dispõe a capacidade dos fármacos se manterem ligados as proteínas plasmáticas e aumentar sua disponibilidade no organismo (Da Silva Miranda, et al., 2021). Nos resultados obtidos no Quadro 2, os análogos BBT-A e BBT-P tiveram um pequeno aumento no LPP em relação aos protótipos Amobarbital e Pentobarbital, demonstrando uma maior capacidade do fármaco permanecer ligado na forma de reserva e aumentar sua disponibilidade no organismo, já o BBT-F teve uma grande diminuição nesse parâmetro em relação ao seu protótipo Fenobarbital, significando que o mesmo possui uma fração livre maior em relação ao seu protótipo.

No Quadro 3 temos os resultados dos parâmetros toxicológicos do PreADMET onde os escolhidos para essa pesquisa foram Teste Ames, que detecta agentes químicos mutagênicos, Carcinogenicidade em ratos que predispõe o potencial cancerígeno em ratos, e o Risco hERG, que a inibição de canais de íons de potássio.

Quadro 3 – Relação dos parâmetros toxicológicos encontrados por meio de dados do PreADMET 2.1.

Fármaco	Teste Ames	Carcinogenicidade (Ratos)	Risco hERG
Amobarbital	Mutagênico	Positivo	Baixo
BBT-A	Mutagênico	Negativo	Baixo
Pentobarbital	Mutagênico	Positivo	Baixo
BBT-P	Mutagênico	Negativo	Médio
Fenobarbital	Mutagênico	Positivo	Médio
BBT-F	Mutagênico	Negativo	Médio

Fonte: Dados da Pesquisa (2020).

Quanto aos parâmetros referentes a toxicidade, foi verificado o teste Ames, ele é feito através da utilização de linhagens de bactérias, mensurando a mutagenicidade das moléculas (Mochiutti, et al., 2019). Com base nos resultados do PreAdmet evidenciados pelo quadro 3, todas as moléculas se mostraram mutagênicas em relação ao teste Ames.

Com relação a carcinogenicidade, ela é a capacidade que as substâncias tem de promover o câncer em ratos ou camundongos (Pimentel, et al., 2017). O resultado de carcinogenicidade do PreADMET aplica um algoritmo derivado dos dados do NTP (National Toxicology Program) e da Food and Drug Administration - USA (Vieira et al., 2014). Todos os resultados se mostraram satisfatórios em relação aos análogos, pois apresentaram resultados negativos em carcinogenicidade para ratos, já os protótipos, todos tiveram resultado positivo quanto a carcinogenicidade em ratos.

A proteína codificada pela sigla hERG corresponde a um canal de íons cardíacos seletivos de potássio (Santana, et al., 2020). No Quadro 3 pode-se observar o risco que cada molécula pode causar na inibição dessa proteína, gerando assim problemas cardiovasculares. Os protótipos Amobarbital e Pentobarbital apresentaram risco baixo para inibição desta proteína, os demais apresentaram risco médio. Já os análogos com exceção do BBT-A que apresentou risco baixo, os demais apresentaram um risco médio para a capacidade de inibição do hERG.

A Figura 3 denota importantes resultados referentes a diferentes graus de riscos tóxicos em todas as moléculas encontrados no Osiris, seguido pelo sistema de cores, vermelho, amarelo e verde, mais abaixo, pode se observar os parâmetros físico químicos, onde todos os parâmetros serão avaliados e comparados a seguir.

Figura 3 – Resultado obtidos no OSIRIS Property Explorer dos fármacos protótipos e análogos simultaneamente.



Fonte: Dados da Pesquisa (2020).

Na Figura 3 os resultados obtidos no Osiris, mostram primeiramente os riscos relacionados a mutagenicidade, onde em todos os fármacos protótipos estão em vermelho, denotando assim alto risco mutagênico, em relação aos fármacos análogos temos os resultados em verde para BBT-A e BBT-F, que significa estar dentro dos parâmetros não mutagênicos, o BBT-F se manteve em vermelho. Quanto a tumorigenicidade, os fármacos protótipos se mantiveram entre amarelo que representa risco médio e vermelho. Enquanto os fármacos análogos, todos apresentaram resultado em verde, o que significa que nestas moléculas não existem nenhum componente tumorigênico. Quanto ao efeito irritante, somente o Pentobarbital se apresentou em vermelho, enquanto todos os outros protótipos e análogos se apresentaram em verde. Com relação ao efeito reprodutivo, que é o efeito sobre a capacidade de reprodução humana, todos os protótipos apresentaram resultados em vermelho, já os análogos BBT-A e BBT-F, obtiveram resultado em verde e o BBT-P em vermelho.

Com relação ao Log P, que se refere a lipofilicidade, todos os análogos obtiveram um aumento com exceção do BBT-A. Quanto a solubilidade, os análogos apresentaram-se um pouco desfavoráveis em relação aos protótipos. Sobre o peso molecular e a polaridade (TPSA), todos os análogos obtiveram uma melhora no resultado comparado aos protótipos. Em relação ao druglikeness que mede o grau de semelhança com outros fármacos, todos se mostraram semelhantes a outras drogas empregadas na terapêutica. O parâmetro que mede o drug-score, os análogos apresentaram uma grande melhora com exceção do BBT-P, que teve apenas uma pequena melhora em comparação ao seu protótipo.

4. Conclusão

Portanto, conclui-se que foi possível fazer uma análise preliminar, rápida e de baixo custo, auxiliando na pesquisa de novos fármacos através de ferramentas computacionais. Avaliando com sucesso as modificações e fármacos protótipos, dentre elas as propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e toxicológicas *in silico*, sendo possível elucidar resultados benéficos e semelhantes em tais moléculas, no entanto é necessário estudos como, docagem molecular e ensaios *in vitro* e *in vivo*, para

avaliar possíveis efeitos adversos, mecanismos de ação e características complementares.

Referências

- Aguiar, A. M. S., Teodoro, G. V., Guerrero, A. J. O., Marques, V. O., & Rodrigues, R. C. (2021). Inovações farmacêuticas no tratamento da diabetes. *Cadernos Camilliani*, 17(1), 1788-803. ISSN 2594-9640. <http://www.saocamillo-es.br/revista/index.php/cadernoscamilliani/article/view/345>
- Bernardo, L. R., et al. (2022). Avaliação do mecanismo de ação da milonina no modelo murino de lesão pulmonar aguda e estudos in silico. Tese (Doutorado). Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Centro de Ciências da Saúde (CCS) - Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos. <https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/23060>
- Da Silva Miranda, C. C., Salazar, V. A. C., & de Brito, M. D. R. M. (2021). Avaliação in silico da atividade antifúngica de compostos sulfurados presentes na *Petiveria alliacea* L. *Revista de Casos e Consultoria*, 12(1), e25546-e25546.
- Dolabela, M. F., Da Silva, A. R. P., Ohashi, L. H., Bastos, M. L. C., Da Silva, M. C. M., & Vale, V. V. (2018). Estudo in silico das atividades de triterpenos e iridoides isolados de *Himatanthus articulatus* (Vahl) Woodson. *Revista Fitos*, 12(3), 227. <https://doi.org/10.17648/2446-4775.2018.602>
- Santos, V. L. D. A., Gonsalves, A. D. A., & Araújo, C. R. M. (2018). Didactic Approach For The Development Of Bioactive Molecules: Lipinski's Five-Rule And Preparation Of 1, 3, 4-Oxadiazol Heterocyclic In Domestic Microwave Oven. *Química Nova*, 41, 110-115.
- Ekins, S., Mestres, J., & Testa, B. (2007). In silico pharmacology for drug discovery: applications to targets and beyond. *British journal of pharmacology*, 152(1), 21-37.
- Habenschus, M. D. (2021). *Estudos in vitro enantiosseletivos do fungicida tebuconazol utilizando modelo humano: metabolismo, inibição enzimática e fenotipagem* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2012). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 64, 4-17.
- MarvinSketch. <<https://docs.chemaxon.com/>>.
- Melo, C. A. (2019). A gestão do conhecimento e o processo de inovação de medicamento: estudo de caso em uma indústria farmacêutica nacional de grande porte. *Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz*.
- Mochiutti, E., Martelli, M. C., Carvalho, A. L. S., Júnior, Ant. E. S. D. N., & Brasil, D. D. S. B. (2019). *Estudo in Silico Do Potencial Farmacológico Do Óleo Essencial Dos Componentes Majoritários Do Cipó Dalho (Adenocalymma Alliaceum)*. 2001, 2583-2589.
- Morales Pérez, M., Martínez Torres, M. D. C., Pérez Cruz, N., Díaz Matos, I., & Alfonso Hidalgo, A. (2019). Intoxicação por barbitúricos, uma visão toxicológica. *Horizonte sanitario*, 18(2), 111-118.
- OSIRIS Property Explorer.:< <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>>.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica. https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1.
- Pereira, E. F. (2022). *Planejamento, síntese e avaliação biológica de candidatos a fármacos: busca de inibidores epigenéticos da Sirtuína 2 Sir2. FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS - Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos Área de Produção e Controle Farmacêuticos*.
- Petrova, E. (2014). Innovation in the pharmaceutical industry: The process of drug discovery and development. In *Innovation and marketing in the pharmaceutical industry* (pp. 19-81). Springer, New York, NY.
- Pimentel, V. D., Gomes, G. F., Alves, W. dos S., & Costa, C. L. S. (2017). Análise toxicológica e farmacocinética in silico de metabólito secundário isolado de *Anadenanthera colubrina*. *Anais Do Encontro Do Programa de Pós-Graduação Em Ciências Farmacêuticas*, 1, 1-2.
- PreADMET. <<https://preadmet.bmdrc.kr/>>.
- De Sousa Santana, L. E. G., Miranda, I. K. I., & Sousa, J. A. (2020). Análise in silico da farmacocinética, da farmacodinâmica e da toxicidade de dois compostos isolados da *Moringa oleífera*. *Research, Society and Development*, 9(11), e81991110469-e81991110469.
- Dos Santos, R. D. C., Daniel, I. C., Próspero, D. F. A., & da Costa, C. L. S. (2018). Modificação molecular incremental: análise de parâmetros físico-químicos, farmacocinéticos e toxicológicos in silico de fármacos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs). *Boletim Informativo Geum*, 9(2), 31.
- Vieira, J. B., Braga, F. S., Lobato, C. C., Santos, C. F., Costa, J. S., Bittencourt, J. A. H., & Santos, C. B. R. (2014). A QSAR, pharmacokinetic and toxicological study of new artemisinin compounds with anticancer activity. *Molecules*, 19(8), 10670-10697.