

A IMPORTÂNCIA DAS ANÁLISES *IN SILICO* NO DESENVOLVIMENTO DE CANDIDATOS A FÁRMACOS, UMA REVISÃO NARRATIVA

THE IMPORTANCE OF *IN SILICO* ANALYSES IN THE DEVELOPMENT OF DRUG CANDIDATES, A NARRATIVE REVIEW

LA IMPORTANCIA DE LOS ANÁLISIS *IN SILICO* EN EL DESARROLLO DE CANDIDATOS A FÁRMACOS, UNA REVISIÓN NARRATIVA

Lucas dos Santos Sa¹

RESUMO: As análises *in silico* têm se consolidado como ferramentas indispensáveis no processo moderno de descoberta e desenvolvimento de fármacos, permitindo a avaliação racional de candidatos a medicamentos antes das etapas experimentais *in vitro* e *in vivo*. O uso de métodos computacionais possibilita a predição de propriedades físico-químicas, farmacocinéticas, farmacodinâmicas e toxicológicas, contribuindo para a redução de custos, tempo e taxas de insucesso associadas ao desenvolvimento farmacêutico tradicional. Esta revisão narrativa tem como objetivo discutir de forma integrada os principais tipos de análises *in silico* aplicadas a candidatos a fármacos, incluindo triagem virtual, modelagem molecular, predição de ADME/Tox, avaliação de drug-likeness, estudos de interação fármaco-alvo e abordagens baseadas em inteligência artificial, destacando suas aplicações, vantagens, limitações e perspectivas futuras no contexto da inovação terapêutica.

Palavras-chave: In sílico. Descoberta de fármacos. Modelagem molecular. ADME/Tox. Triagem virtual. Química medicinal computacional.

ABSTRACT: *In silico* analyses have become indispensable tools in the modern process of drug discovery and development, enabling the rational evaluation of drug candidates prior to *in vitro* and *in vivo* experimental stages. The use of computational methods allows the prediction of physicochemical, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and toxicological properties, contributing to the reduction of costs, time, and failure rates associated with traditional pharmaceutical development. This narrative review aims to discuss, in an integrated manner, the main types of *in silico* analyses applied to drug candidates, including virtual screening, molecular modeling, ADME/Tox prediction, drug-likeness assessment, drug-target interaction studies, and approaches based on artificial intelligence, highlighting their applications, advantages, limitations, and future perspectives in the context of therapeutic innovation.

Keywords: In silico. Drug discovery. Molecular modeling. ADME/Tox. Virtual screening. Computational medicinal chemistry.

¹ Especialista em Biotecnologia, Faculdade Única.

RESUMEN: Los análisis *in silico* se han consolidado como herramientas indispensables en el proceso moderno de descubrimiento y desarrollo de fármacos, permitiendo la evaluación racional de candidatos a medicamentos antes de las etapas experimentales *in vitro* e *in vivo*. El uso de métodos computacionales posibilita la predicción de propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas, farmacodinámicas y toxicológicas, contribuyendo a la reducción de costos, tiempo y tasas de fracaso asociadas al desarrollo farmacéutico tradicional. Esta revisión narrativa tiene como objetivo discutir de manera integrada los principales tipos de análisis *in silico* aplicados a candidatos a fármacos, incluyendo el cribado virtual, el modelado molecular, la predicción de ADME/Tox, la evaluación de *drug-likeness*, los estudios de interacción fármaco-diana y los enfoques basados en inteligencia artificial, destacando sus aplicaciones, ventajas, limitaciones y perspectivas futuras en el contexto de la innovación terapéutica.

Palabras clave: *In silico*. Descubrimiento de fármacos. Modelado molecular. ADME/Tox. Cribado virtual. Química medicinal computacional.

I. INTRODUÇÃO

O processo de descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos representa um dos maiores desafios científicos, tecnológicos e econômicos da área da saúde. Apesar dos avanços expressivos nas ciências biomédicas, na biologia molecular e na química medicinal, o desenvolvimento farmacêutico ainda é caracterizado por altos custos, longos períodos de pesquisa e elevadas taxas de insucesso. Estima-se que o tempo médio necessário para que um novo fármaco seja aprovado e chegue ao mercado ultrapasse uma década, com investimentos que podem atingir bilhões de dólares, sendo que a maioria dos candidatos falha antes de atingir as fases finais de avaliação clínica (Chang *et al.*, 2023).

As principais causas dessas falhas estão associadas a problemas relacionados à eficácia terapêutica insuficiente, perfis farmacocinéticos inadequados e, sobretudo, à ocorrência de efeitos tóxicos inesperados. Muitos compostos que apresentam atividade biológica promissora *in vitro* não conseguem manter desempenho satisfatório em sistemas biológicos mais complexos, em razão de limitações como baixa absorção, distribuição inespecífica, rápida metabolização, eliminação acelerada ou interações adversas com alvos não desejados (Mocci *et al.*, 2022).

Historicamente, a identificação e a otimização de candidatos a fármacos basearam-se predominantemente em abordagens empíricas e experimentais, como triagens biológicas extensivas e ensaios *in vivo*. Embora essas estratégias tenham contribuído significativamente para o desenvolvimento de inúmeros medicamentos, elas apresentam limitações importantes, incluindo elevado consumo de recursos, baixa eficiência na triagem de grandes bibliotecas químicas e considerações éticas relacionadas ao uso de modelos animais. Nesse contexto,

tornou-se evidente a necessidade de abordagens mais racionais, preditivas e integradas ao processo de inovação farmacêutica (Zhang *et al.*, 2022).

As análises *in silico* emergem, nesse cenário, como ferramentas estratégicas capazes de transformar profundamente a forma como candidatos a medicamentos são concebidos, avaliados e otimizados. O termo *in silico* refere-se ao uso de métodos computacionais e modelos matemáticos para simular fenômenos biológicos e químicos, permitindo a análise virtual do comportamento de moléculas bioativas em sistemas biológicos complexos. Essas abordagens possibilitam a investigação antecipada de propriedades essenciais para o sucesso terapêutico, antes mesmo da realização de experimentos laboratoriais (Marzi *et al.*, 2022).

A incorporação de ferramentas *in silico* ao fluxo de desenvolvimento farmacêutico permite explorar de maneira eficiente vastos espaços químicos, avaliar milhares de compostos em curto período de tempo e priorizar aqueles com maior probabilidade de sucesso. Dessa forma, tais análises contribuem para a redução significativa de custos, tempo e riscos associados às etapas iniciais do desenvolvimento de fármacos, além de aumentar a taxa de sucesso nas fases subsequentes (Aldossary *et al.*, 2024).

Outro aspecto relevante das análises *in silico* é sua capacidade de integrar diferentes níveis de informação, desde descritores moleculares e propriedades físico-químicas até dados estruturais de alvos biológicos e respostas celulares. Essa integração favorece o entendimento aprofundado das relações entre estrutura química e atividade biológica, sustentando o desenho racional de moléculas e a otimização de *leads* com maior precisão e previsibilidade (Yusuf, 2023).

Com os avanços recentes em poder computacional, inteligência artificial, aprendizado de máquina e disponibilidade de grandes bases de dados químicas e biológicas, as análises *in silico* tornaram-se ainda mais robustas e sofisticadas. Essas tecnologias permitem o desenvolvimento de modelos preditivos capazes de identificar padrões complexos, antecipar eventos adversos e sugerir modificações estruturais estratégicas para melhorar o perfil farmacológico de candidatos a fármacos (Katsonis *et al.*, 2022).

Nesse contexto, as abordagens *in silico* não devem ser compreendidas como substitutas dos estudos experimentais *in vitro* e *in vivo*, mas sim como ferramentas complementares e integradas, que orientam e racionalizam o processo de tomada de decisão ao longo do desenvolvimento farmacêutico. A aplicação estratégica dessas metodologias contribui para a construção de pipelines de descoberta de fármacos mais eficientes, sustentáveis e alinhados aos princípios da medicina moderna (Marques *et al.*, 2024).

Diante da crescente relevância dessas ferramentas, torna-se fundamental compreender os diferentes tipos de análises *in silico* aplicáveis a candidatos a medicamentos, bem como suas aplicações, vantagens e limitações. Assim, esta revisão narrativa tem como objetivo apresentar e discutir de forma crítica e integrada as principais abordagens *in silico* utilizadas no desenvolvimento de fármacos, destacando seu papel central na inovação terapêutica e no avanço da química medicinal contemporânea.

2. METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão narrativa da literatura, conduzida com o objetivo de reunir, organizar e discutir de forma crítica os principais tipos de análises *in silico* aplicadas ao desenvolvimento de candidatos a fármacos. A escolha desse tipo de revisão justifica-se pela amplitude e pela natureza multidisciplinar do tema, que envolve diferentes abordagens computacionais, metodologias e aplicações ao longo das etapas do desenvolvimento farmacêutico.

2.1 Estratégia de Busca

A busca bibliográfica foi realizada em bases de dados científicas amplamente reconhecidas, incluindo Google acadêmico, Scielo, PubMed, Scopus, Web of Science e ScienceDirect, contemplando artigos publicados principalmente nos últimos 5 anos publicados em inglês, português e espanhol, sem exclusão de estudos clássicos considerados fundamentais para a área. Foram utilizados descritores em inglês combinados por meio de operadores booleanos, tais como: *in silico analysis*, *drug discovery*, *computer-aided drug design*, *ADME/Tox prediction*, *molecular docking*, *virtual screening*, *QSAR* e *machine learning in drug development*.

2.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos artigos originais, revisões narrativas e sistemáticas, bem como capítulos de livros, que abordassem métodos *in silico* aplicados à descoberta, otimização ou avaliação de candidatos a fármacos. Estudos com foco exclusivo em aplicações não farmacêuticas ou sem relação direta com o desenvolvimento de medicamentos foram excluídos. Trabalhos duplicados, resumos de congressos sem texto completo disponível e publicações com dados insuficientes para análise crítica também não foram considerados.

2.3 Seleção e Análise dos Estudos

A seleção dos estudos foi realizada inicialmente por meio da leitura dos títulos e resumos, seguida da análise do texto completo dos trabalhos considerados relevantes. Os artigos selecionados foram analisados qualitativamente, com ênfase na descrição das metodologias computacionais empregadas, nos contextos de aplicação, nas vantagens, limitações e contribuições de cada abordagem *in silico* para o desenvolvimento farmacêutico.

2.4 Síntese dos Dados

A síntese das informações obtidas foi conduzida de forma descritiva e integrativa, buscando estabelecer conexões entre os diferentes tipos de análises *in silico* e suas aplicações ao longo das etapas de descoberta e desenvolvimento de fármacos. Não foi realizada análise quantitativa ou meta-análise, em consonância com a natureza narrativa da revisão. A organização temática do manuscrito visou proporcionar uma visão abrangente e didática sobre o papel estratégico das ferramentas computacionais na inovação farmacêutica.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Fundamentos das Análises *In Silico* na Descoberta de Fármacos

5

As análises *in silico* fundamentam-se na aplicação integrada de conceitos da química teórica, química medicinal, biologia estrutural, bioinformática, estatística e ciência da computação, com o objetivo de modelar e prever o comportamento de sistemas moleculares complexos. Essas abordagens permitem simular interações entre moléculas bioativas e alvos biológicos, antecipando eventos que tradicionalmente seriam avaliados apenas em estágios experimentais mais avançados (Jiang *et al.*, 2024).

Um princípio central das análises *in silico* é a relação entre a estrutura química de uma molécula e suas propriedades biológicas, farmacológicas e toxicológicas, conceito conhecido como relação estrutura-atividade (SAR). A partir dessa relação, torna-se possível identificar padrões estruturais associados à atividade desejada ou a efeitos adversos, orientando a modificação racional de candidatos a fármacos (Garcia, 2022).

Outro fundamento relevante é a utilização de bases de dados químicas e biológicas amplamente validadas, que armazenam informações sobre estruturas moleculares, atividades biológicas, alvos terapêuticos e perfis farmacocinéticos. A qualidade, a diversidade e a curadoria desses dados exercem influência direta sobre a confiabilidade dos modelos computacionais gerados (Goodswen *et al.*, 2023).

Além disso, os avanços contínuos em poder computacional, algoritmos de otimização e métodos estatísticos possibilitaram o desenvolvimento de modelos cada vez mais complexos e realistas. Dessa forma, as análises *in silico* evoluíram de ferramentas auxiliares para componentes estratégicos do processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos (Shahidi, 2023).

3.2 Avaliação de Propriedades Físico-Químicas e *Drug-Likeness*

A avaliação das propriedades físico-químicas constitui uma das primeiras etapas das análises *in silico*, sendo essencial para a triagem inicial de candidatos a fármacos. Parâmetros como peso molecular, coeficiente de partição (logP), solubilidade, polaridade, número de doadores e aceptores de ligações de hidrogênio e área de superfície polar topológica influenciam diretamente a absorção, distribuição e biodisponibilidade dos compostos (Liao *et al.*, 2022).

Ferramentas computacionais permitem calcular esses parâmetros de forma rápida e confiável, possibilitando a aplicação de critérios clássicos de *drug-likeness*, como a Regra dos Cinco de Lipinski, a Regra de Veber, a Regra de Egan e outros filtros empíricos. Esses critérios auxiliam na identificação de moléculas com maior probabilidade de apresentar bom desempenho farmacocinético, especialmente por via oral (Lim *et al.*, 2023).

6

Embora tais regras não sejam absolutas e apresentem exceções, sua aplicação precoce reduz significativamente a progressão de compostos com características desfavoráveis para etapas mais custosas do desenvolvimento. Dessa forma, a análise de *drug-likeness* contribui para a racionalização do pipeline farmacêutico e para o aumento da eficiência global do processo (Martinelli, 2022).

3.3 Predição *In Silico* de ADME/Tox

A predição das propriedades de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADME/Tox) representa uma das aplicações mais críticas das análises *in silico* no desenvolvimento de fármacos. Grande parte dos candidatos a medicamentos falha devido a problemas relacionados a essas propriedades, tornando sua avaliação precoce fundamental para o sucesso terapêutico. Modelos computacionais permitem estimar a absorção intestinal, a permeabilidade em membranas biológicas, a ligação a proteínas plasmáticas e a capacidade de atravessar barreiras fisiológicas, como a barreira hematoencefálica. Além disso, essas ferramentas auxiliam na previsão do metabolismo hepático, especialmente a interação com enzimas do citocromo P450, que desempenham papel central na biotransformação de fármacos.

No âmbito toxicológico, as análises *in silico* possibilitam a identificação precoce de potenciais riscos, como mutagenicidade, genotoxicidade, carcinogenicidade, hepatotoxicidade e cardiotoxicidade. A antecipação desses efeitos contribui para a redução do número de falhas tardias e para o desenvolvimento de medicamentos mais seguros (Song *et al.*, 2024).

3.4 Triagem Virtual (*Virtual Screening*)

A triagem virtual é uma das aplicações mais difundidas das análises *in silico* na descoberta de fármacos. Essa abordagem consiste na avaliação computacional de grandes bibliotecas de compostos com o objetivo de identificar moléculas com potencial afinidade por um determinado alvo biológico. A triagem virtual pode ser baseada na estrutura do ligante, utilizando similaridade química e modelos farmacofóricos, ou baseada na estrutura do alvo, por meio de técnicas de *molecular docking*. Essas estratégias permitem reduzir drasticamente o número de compostos a serem testados experimentalmente, otimizando recursos e tempo (Bharat *et al.*, 2022).

3.5 Molecular Docking e Estudos de Interação Fármaco-Alvo

O *molecular docking* é uma ferramenta central na avaliação *in silico* da interação entre candidatos a fármacos e seus alvos biológicos, como enzimas, receptores e proteínas estruturais. Essa técnica permite prever a orientação, a afinidade de ligação e os principais tipos de interações intermoleculares envolvidos no reconhecimento molecular. A análise detalhada dessas interações fornece informações valiosas para a otimização estrutural dos compostos, auxiliando na melhoria da afinidade, seletividade e perfil farmacológico dos candidatos (Dey *et al.*, 2023).

3.6 Dinâmica Molecular

A dinâmica molecular complementa os estudos de *docking* ao permitir a simulação do comportamento temporal de sistemas biomoleculares. Essa abordagem avalia a estabilidade do complexo fármaco-alvo, a flexibilidade conformacional e as flutuações estruturais em condições que mimetizam o ambiente fisiológico. Essas simulações fornecem informações mais realistas sobre a interação molecular, contribuindo para uma compreensão aprofundada dos mecanismos de ação e para a validação dos resultados obtidos por métodos estáticos (Lee *et al.*, 2023).

3.7 Modelos QSAR e Aprendizado de Máquina

Os modelos de relação quantitativa estrutura-atividade (QSAR) correlacionam descritores moleculares com atividades biológicas ou propriedades farmacológicas. Com o avanço da inteligência artificial e do aprendizado de máquina, esses modelos tornaram-se mais robustos e precisos. Algoritmos de *machine learning* e *deep learning* permitem analisar grandes volumes de dados, identificar padrões complexos e gerar modelos preditivos capazes de acelerar significativamente a identificação e a otimização de candidatos a fármacos (Jain *et al.*, 2024).

3.8 Vantagens e Limitações das Análises *In Silico*

As principais vantagens das análises *in silico* incluem a redução de custos, a diminuição do uso de modelos animais, a aceleração do processo de descoberta e a possibilidade de explorar um grande espaço químico de forma racional. Entretanto, essas abordagens apresentam limitações, como a dependência da qualidade dos dados de entrada, simplificações inerentes aos modelos computacionais e a necessidade de validação experimental. Assim, os métodos *in silico* devem ser utilizados de forma integrada a abordagens *in vitro* e *in vivo* (Rossetti *et al.*, 2022).

3.9 Perspectivas Futuras

As perspectivas futuras das análises *in silico* no desenvolvimento de fármacos estão intimamente ligadas ao avanço da inteligência artificial, ao aumento da disponibilidade de dados de alta qualidade e à integração com abordagens de medicina personalizada. Espera-se que modelos cada vez mais precisos e preditivos contribuam para a redução das taxas de falha clínica e para o desenvolvimento de terapias mais seguras, eficazes e direcionadas (Rivero-Pino *et al.*, 2025).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As análises *in silico* representam um pilar fundamental no desenvolvimento moderno de candidatos a fármacos, oferecendo ferramentas poderosas para a avaliação racional de propriedades essenciais à eficácia e à segurança terapêutica. Ao permitir a triagem, a otimização e a priorização de compostos promissores, essas abordagens contribuem de forma decisiva para a inovação farmacêutica. A integração estratégica de métodos computacionais com estudos experimentais tende a se consolidar como o modelo mais eficiente para o desenvolvimento de novos medicamentos, reforçando o papel das análises *in silico* como componentes indispensáveis da pesquisa translacional e da medicina do futuro.

REFERÊNCIAS

- ALDOSSARY, Abdulrahman et al. In silico chemical experiments in the age of AI: From quantum chemistry to machine learning and back. *Advanced Materials*, v. 36, n. 30, p. 2402369, 2024.
- BHARAT, Amrita et al. Correlation between phenotypic and in silico detection of antimicrobial resistance in *Salmonella enterica* in Canada using Staramr. *Microorganisms*, v. 10, n. 2, p. 292, 2022.
- CHANG, Yiqun et al. A guide to in silico drug design. *Pharmaceutics*, v. 15, n. 1, p. 49, 2023.
- DEY, Dipta et al. Amentoflavone derivatives significantly act towards the main protease (3CLPRO/MPRO) of SARS-CoV-2: in silico admet profiling, molecular docking, molecular dynamics simulation, network pharmacology. *Molecular diversity*, v. 27, n. 2, p. 857-871, 2023.
- GARCIA, Felipe Antonio de Oliveira; ANDRADE, Edilene Santos de; PALMERO, Edenir Inez. Insights on variant analysis in silico tools for pathogenicity prediction. *Frontiers in genetics*, v. 13, p. 1010327, 2022.
- GOODSWEN, Stephen J.; KENNEDY, Paul J.; ELLIS, John T. A guide to current methodology and usage of reverse vaccinology towards in silico vaccine discovery. *FEMS microbiology reviews*, v. 47, n. 2, p. fuad004, 2023.
- KATSONIS, Panagiotis et al. Genome interpretation using in silico predictors of variant impact. *Human Genetics*, v. 141, n. 10, p. 1549-1577, 2022.
- JAIN, Shailee et al. Computational language modeling and the promise of in silico experimentation. *Neurobiology of Language*, v. 5, n. 1, p. 80-106, 2024.
- JIANG, Kaiyi et al. Rapid in silico directed evolution by a protein language model with EVOLVEpro. *Science*, v. 387, n. 6732, p. eadr6006, 2024.
- LEE, Su Jin et al. Design and prediction of aptamers assisted by in silico methods. *Biomedicines*, v. 11, n. 2, p. 356, 2023.
- LIAO, Jianbo et al. In silico methods for identification of potential active sites of therapeutic targets. *Molecules*, v. 27, n. 20, p. 7103, 2022.
- LIM, Yang et al. In silico protein interaction screening uncovers DONSON's role in replication initiation. *Science*, v. 381, n. 6664, p. eadi3448, 2023.
- MARQUES, Lara et al. Advancing precision medicine: a review of innovative in silico approaches for drug development, clinical pharmacology and personalized healthcare. *Pharmaceutics*, v. 16, n. 3, p. 332, 2024.
- MARZI, Mahrokh et al. Paxlovid: mechanism of action, synthesis, and in silico study. *BioMed Research International*, v. 2022, n. 1, p. 7341493, 2022.
- MARTINELLI, Dominic D. In silico vaccine design: A tutorial in immunoinformatics. *Healthcare Analytics*, v. 2, p. 100044, 2022.

MOCCI, Francesca et al. Carbon nanodots from an in silico perspective. *Chemical Reviews*, v. 122, n. 16, p. 13709-13799, 2022.

RIVERO-PINO, Fernando et al. In silico analyses as a tool for regulatory assessment of protein digestibility: Where are we?. *Computational Toxicology*, v. 35, p. 100372, 2025.

ROSSETTI, Giacomo G. et al. Non-covalent SARS-CoV-2 Mpro inhibitors developed from in silico screen hits. *Scientific reports*, v. 12, n. 1, p. 2505, 2022.

SHAHIDI, Fereidoon; DISSANAYAKA, Chandrika Sewwandi. Phenolic-protein interactions: insight from in-silico analyses—a review. *Food Production, Processing and Nutrition*, v. 5, n. 1, p. 2, 2023.

SONG, Dongyuan et al. scDesign3 generates realistic in silico data for multimodal single-cell and spatial omics. *Nature Biotechnology*, v. 42, n. 2, p. 247-252, 2024.

YUSUF, Mohd. Insights into the in-silico research: current scenario, advantages, limits, and future perspectives. *Life in Silico*, v. 1, n. 1, p. 13-25, 2023.

ZHANG, Xuting et al. In silico methods for identification of potential therapeutic targets. *Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences*, v. 14, n. 2, p. 285-310, 2022.