

Análise da Toxicidade dos Fármacos Anti-Hipertensivos Relacionada às suas Estruturas Químicas

Bruna Rodrigues Cardoso^{1,2}, Rodrigo Bonacin¹, Mariangela Dametto¹

bruna.cardoso@cti.gov.br, rodrigo.bonacin@cti.gov.br,
mdametto@cti.gov.br

¹ Divisão de Metodologias da Computação – DIMEC
CTI/MCTI Renato Archer – Campinas/SP

² Pontifícia Universidade Católica de Campinas – Campinas/SP

Abstract. The development of new drugs is a lengthy and expensive process, due to the difficulty of better understanding the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of Administration, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity (ADMET). Therefore, this work aims to build a database with information specifically on the toxicity (LD50, mol/kg) ranked of antihypertensive drugs already approved by the Food and Drug Administration (FDA), Health Canada and the European Agency for Medicines (EMA). For this, these drugs were retrieved from the Drugbank database and the drugs that presented the lowest and highest toxicities were selected. From a visual analysis of the chemical structures, it was verified that those with a greater number of fluorine atoms have better toxicity indexes for the animal organism. In addition, longer structures with more rings showed greater toxicity. This work will have a second part which is already under development, and Machine Learning techniques will be applied so that algorithms can predict whether a new molecule will present a low level of toxicity or not, even before in vivo tests are carried out, in order to reduce the time and cost of research for the progress of new drugs.

Resumo. O desenvolvimento de novos fármacos é um processo demorado e de alto investimento devido à dificuldade de compreender as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas de Administração, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade (ADMET). Diante disso, esse trabalho tem como objetivo construir um banco de dados com as informações especificamente sobre a toxicidade (LD50, mol/kg) ranqueada dos fármacos anti-hipertensivos já aprovados pela Food And Drug Administration (FDA), Health Canada e Agência Europeia de Medicamentos (EMA). Para isso, foi realizada a obtenção desses fármacos no banco de dados do Drugbank e a seleção dos medicamentos que apresentaram as menores e as maiores toxicidades. Até o momento, a partir de uma análise visual das estruturas químicas foi constatado que aquelas com maior número de átomos de flúor possuem maior toxicidade para o organismo animal. Além disso, estruturas mais longas e com mais anéis mostraram menor toxicidade. Este trabalho terá uma segunda parte a qual já está em desenvolvimento e serão aplicadas técnicas

de Aprendizado de Máquina, visando predizer se uma nova molécula apresentará baixo nível de toxicidade ou não, antes mesmo de serem realizados testes in vivo, com a finalidade de diminuir o tempo e os custo com pesquisas para o progresso de novos fármacos.

1. Introdução

A hipertensão é um problema de saúde pública global, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) [1]. Pessoas com esta condição de saúde possuem maior risco de ataque cardíaco, diabetes e acidentes vasculares cerebrais [2]. Devido a isso é importante que a população hipertensa faça acompanhamento e tratamento com medicações específicas e assim evitar maiores complicações na saúde [3].

Na indústria farmacêutica, as pesquisas sobre a ação das drogas no corpo animal é um processo demorado e de alto investimento financeiro, pois, o desenvolvimento de um novo fármaco pode levar de 6 a 12 anos e custar mais de bilhões de dólares [4]. No entanto, métodos computacionais podem tornar esse processo mais eficiente e econômico. Uma das ferramentas que pode ser utilizada é a criação de um banco de dados estruturado visando a submissão desses dados aos algoritmos de aprendizado de máquina. A construção de um banco de dados organizado armazena informações de inúmeros fármacos e possibilita o levantamento de dados mais precisos antes mesmo de realizar testes *in vitro* e *in vivo*.

O tipo de doença e, consequentemente, os fármacos que iriam ser estudados, em princípio, precisaram ser alterados devido ao fato de, após a análise do banco de dados Drugbank, foram identificados somente 28 fármacos para Alzheimer. Devido a isso, após a execução de outra análise no banco de dados para encontrar medicamentos com maior quantidade para determinada doença, foram encontradas 382 entradas para a hipertensão com valores de toxicidade. A necessidade de maior quantidade de fármacos deve-se ao próximo passo trabalho o qual será a aplicação de algoritmos de aprendizado de máquina para extrair informação que correlacione e classifique quais tipos de estruturas químicas destes fármacos têm maior possibilidade de serem tóxicas. Assim, pretende-se verificar a possibilidade de aplicação de algoritmos que consigam predizer se um novo fármaco, que se deseja utilizar no mercado, apresenta alta probabilidade de ser tóxico ao organismo baseando-se em sua estrutura química. Diante disso, a primeira parte deste trabalho visou a criação de um banco de dados de fármacos utilizados especificamente para o tratamento da hipertensão com o objetivo de observar as semelhanças entre as moléculas destes fármacos referentes à estrutura química e a toxicidade. Um ponto importante é que estruturas com átomos de flúor, apesar de poderem ter algum benefício, também acarretam problemas, dependendo da dose [5]. Isso porque os átomos de flúor podem alterar o pKa de grupos funcionais básicos ou ácidos próximos, bem como interferir com a conformação da molécula. Com estas informações sobre quais ligações químicas ou componentes químicos estão relacionados com baixo grau de toxicidade para organismo, torna-se possível auxiliar o desenvolvimento de medicamentos anti-hipertensivos aprimorados em relação a uma propriedade farmacocinética e farmacodinâmica extremamente importante, a toxicidade. Dessa maneira, pretende-se selecionar e priorizar

as drogas que apresentam tais características, com a finalidade de reduzir o tempo e o custo em pesquisas e aplicações farmacêuticas.

2. Metodologia

Para o desenvolvimento do trabalho, foi inicialmente realizada revisão na literatura para ter uma visão atualizada sobre o assunto e para obter conhecimento sobre o estado da arte atual. Além disso, foi efetuada análise do DrugBank [6], um banco de dados de fármacos que possui informações detalhadas sobre o alvo, ação e interação sobre medicamentos que já foram aprovados pelo Food And Drug Administration (FDA) [<https://www.fda.gov/>. Acesso em 30 de Jul de 2023], Health Canada [<https://www.canada.ca/>. Acesso em 30 de Jul de 2023] e Agência Europeia de Medicamentos (EMA) [https://european-union.europa.eu/index_pt. Acesso em 30 de Jul de 2023]. Para a elaboração do projeto, as informações necessárias foram coletadas destes bancos de dados.

Inicialmente, foram coletados alguns dados sobre os fármacos anti-hipertensivos contidos no Drugbank os quais foram o nome a estrutura química e o grau de toxicidade (LD50, mol/Kg) - LD50 significa Dose Letal de determinada substância que ao ser administrada de uma única vez, causa a morte de 50% dos animais testados. Para realizar a fase exploratória do *dataset*, foi construída uma tabela com o ranqueamento dos 382 fármacos anti-hipertensivos com os valores de toxicidade conhecidos.

Após realização de uma inspeção inicial dos tipos de estruturas químicas dos fármacos, foram separados os 6 melhores e os 6 piores fármacos referentes à característica de toxicidade conforme suas estruturas (Tabela 1 da seção de Resultados).

Concomitantemente estão sendo desenvolvidos *scripts* em PYTHON [<https://www.python.org/>. Acesso em 28 de jul de 2023.] utilizando SCIKIT-LEARN [6] para posterior aplicação de algoritmos de aprendizado de máquina neste *dataset* com os 382 fármacos.

3. Resultados

A partir das informações coletadas no banco de dados do Drugbank sobre os 382 fármacos, construiu-se um gráfico (Figura 1) comparando os valores de toxicidade. A análise do histograma possibilita observar que a maioria dos medicamentos disponibilizados no mercado possuem valores entre 2 e 3 mol/Kg, indicando um grau moderado de toxicidade. E uma minoria (mais à direita do gráfico) apresenta menor grau de toxicidade.

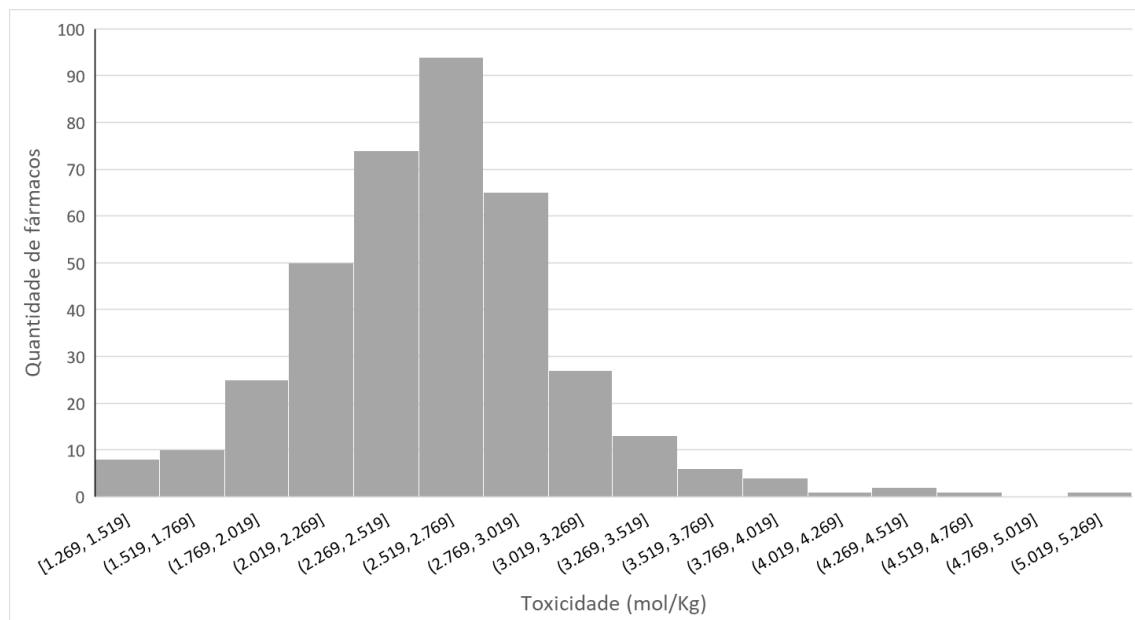


Figura 1. Faixas de toxicidade de fármacos anti-hipertensivos ordenadas da maior toxicidade (esquerda do gráfico) para a menor toxicidade (direita do gráfico).

A Tabela 1 apresenta o nome, a toxicidade (LD₅₀, mol/kg) e a estrutura química dos seis fármacos com maior toxicidade e a tabela 2 dos seis fármacos com menor toxicidade dentre os 382 medicamentos encontrados. Esta separação foi feita com base na verificação das diferenças entre os tipos de cadeias apresentadas pelas moléculas. Dessa forma, em relação ao ranking de toxicidade, observa-se que fármacos com estruturas com cadeias menores, menos complexas (com menor número de anéis e sem muita ramificação) e portadoras de vários átomos de flúor, apresentaram maior toxicidade.

Tabela 1. Fármacos que apresentaram maior grau de toxicidade (LD₅₀)

Nome	Toxicidade (LD ₅₀ , mol/kg)	Estrutura
Desflurane	1.269	

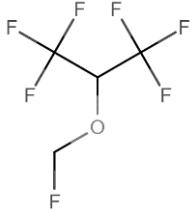
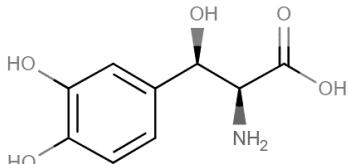
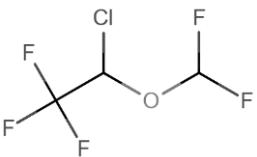
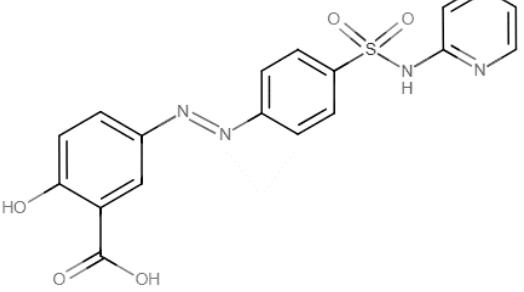
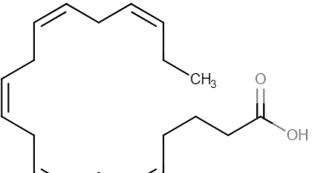
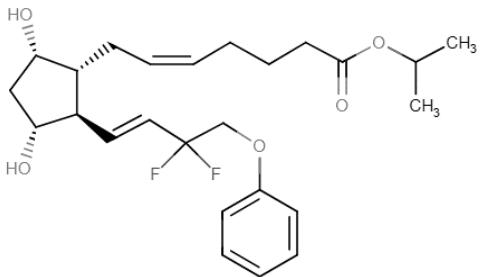
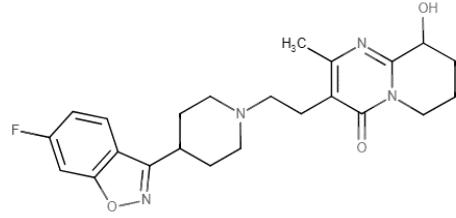
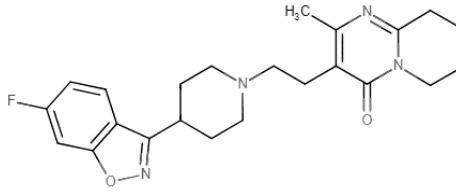
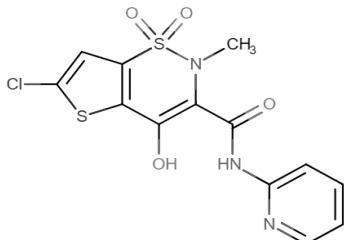
Sevoflurane	1.336	
Droxidopa	1.360	
Isoflurane	1.380	
Sulfasalazine	1.438	
Icosapent	1.449	

Tabela 2. Fármacos encontrados que possuem menor grau de toxicidade (LD50)

Nome	Toxicidade (LD50, mol/kg)	Estrutura
Tafluprost	3.712	
Paliperidone	3.785	
Risperidone	3.829	
Lornoxicam	3.857	

Fentanyl	3.983	
Indomethacin	4.072	

Foi realizada também uma análise detalhada do Drugbank para estudar mais minuciosamente outras propriedades referentes à toxicidade existente nesse banco de dados. No próximo passo da pesquisa, essas outras propriedades de toxicidade serão incluídas no *dataset* do trabalho para posterior aplicação dos algoritmos de aprendizado de máquina, com a finalidade de se obter um modelo de predição de toxicidade baseado nas estruturas químicas dos medicamentos.

4. Discussão e Conclusão

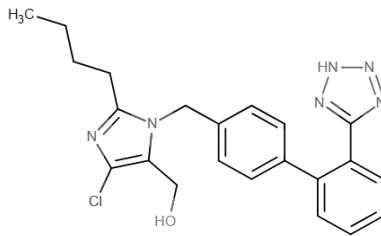
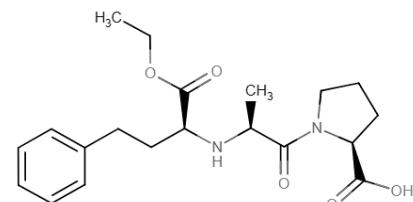
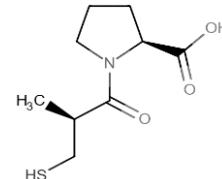
A partir da inspeção visual das estruturas obtidas até o momento, pode-se observar que as estruturas químicas menores, menos complexas e que possuem vários átomos de flúor, apresentam piores valores de toxicidade.

Após a revisão da literatura, encontrou-se que atenolol, propranolol e Losartan são alguns dos medicamentos mais utilizados no tratamento de hipertensão [8], inclusive no Brasil. Estes 3 fármacos apresentam valores de LD50 de 2.093 mol/Kg, 2.562 mol/Kg e 2.605 mol/Kg, respectivamente. Estes são valores intermediários, visto que a escala de toxicidade entre os fármacos pesquisados varia de 1 a 5.135 mol/Kg, sendo o maior número o medicamento com menor índice deste tipo de toxicidade. E como mencionado anteriormente, no geral, estruturas com toxicidade moderada possuem alguns anéis (aromáticos ou não, inclusive podendo ter heteroátomos) e cadeias um pouco mais longas (Tabela 3). Já moléculas com poucos anéis, cadeias curtas e com outros tipos de átomos

(Cloro, Enxofre, Flúor) aparecem com maiores graus de toxicidade (Captopril - Tabela 3). Contudo, medicamentos como Hydrochlorothiazide e Enalapril, que são bastante utilizados no Brasil [9], possuem menor e maior toxicidade, respectivamente, porém suas estruturas não se encaixam na descrição verificada para as outras moléculas. Pretende-se que, com a análise que será feita na próxima etapa deste trabalho utilizando algoritmos de aprendizado de máquina, será possível verificar de forma mais robusta a correlação entre as estruturas dos fármacos e seus potenciais para serem tóxicos ao organismo.

Tabela 3. Fármacos mais utilizados no tratamento de hipertensão

Nome	Toxicidade (LD50, mol/kg)	Estrutura
Hydrochlorothiazide	2.066	
Atenolol	2.093	
Propranolol	2.562	

Losartan	2.605	
Enalapril	1.826	
Captopril	1.740	

Observou-se que a grande parte dos medicamentos anti-hipertensivos presentes no banco de dados do Drugbank apresentam grau de toxicidade mediana e poucos possuem grau mínimo de toxicidade. Vale ressaltar que estes fármacos já foram aprovados por órgãos competentes da saúde e estão no mercado ou em fase final de testes, conforme descrito no Drugbank. Devido a isso, este trabalho pretende no futuro auxiliar, se possível, uma diminuição da toxicidade no desenvolvimento de medicamentos anti-hipertensivos, de acordo com suas respectivas estruturas químicas.

Para uma análise mais profunda sobre a capacidade de uma substância farmacológica causar danos no organismo humano, na próxima etapa do trabalho serão aumentados os atributos referentes à toxicidade. Estes serão o hERG (que é a inibição da subunidade do canal de potássio e está relacionada ao aumento do potencial de ação das células cardíacas), carcinogenicidade (a qual está relacionada com a possibilidade de um fármaco ser capaz de induzir um câncer) e biodegradação (processo de desintegração do medicamento no organismo).

5. Perspectivas e trabalho futuro

Considerando já ter informações essenciais e mais esclarecidas sobre a toxicidade dos fármacos anti-hipertensivos e suas estruturas químicas, a próxima etapa do trabalho, a qual já está em desenvolvimento, visa a implantação de algoritmos de Aprendizado de Máquina. A finalidade é utilizar estes algoritmos para classificar e, se possível, predizer se um fármaco específico apresenta a toxicidade aceitável para ser utilizada no mercado. E para que assim possam ser realizados testes mais específicos, visando uma maior economicidade em tempo e recursos financeiros no desenvolvimento de novos medicamentos.

Referências

- [1] Zhou, Bin. *et al* (2021). “Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants”. *Lancet (London, England)*.
- [2] Fuchs, F. D., & Whelton, P. K. (2020). “High Blood Pressure and Cardiovascular Disease”. *Hypertension*, 75(2), 285–292.
- [3] Mion, Décio *et al* (2006). “The importance of the antihypertensive agent in the compliance to the treatment”. 13(1), 55-58.
- [4] Pu, L. *et al* (2019). “eToxPred: a machine learning-based approach to estimate the toxicity of drug candidates”. *BMC Pharmacol Toxicol* 20(2), 1-15.
- [5] Kyzer, J.L. & Martens, M. (2021). “Metabolism and Toxicity of Fluorine Compounds”. *Chem. Res. Toxicol.*, 34(3), 678–680.
- [6] Wishart, D. S. *et al* (2018). “DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018”. *Nucleic acids research*, 46(D1), D1074-D1082.
- [7] Pedregosa, F. *et al* (2011). “Scikit-learn: Machine Learning in Python”. *Journal of Machine Learning Research*, 12, 2825-2830.
- [8] Kim, H. *et al* (2022). “Classification and Prediction on Hypertension with Blood Pressure Determinants in a Deep Learning Algorithm.” *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(22), 1-20.
- [9] Mengue, S. *et al* (2016) “Acesso e uso de medicamentos para hipertensão arterial no Brasil”. *Revista de Saúde Pública*, 50(2), 1s-9s.