

MODELAGEM MOLECULAR *IN SILICO*: ALTERAÇÕES NA MOLÉCULA DE TOMOXETINA PARA USO NO TDHA (Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade)

MOLECULAR MODELING *IN SILICO*: CHANGES IN THE TOMOXETINE MOLECULE FOR USE IN ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)

¹GIACOMINI, José Augusto Câmara; ¹GIMENES, Guilherme Deichuke; ¹OLIVEIRA, Giovana Aparecida; ¹QUERINO, Ana Luísa Fortunato da Silva;
²MICHELOTO, Fábio Henrique Manso.

¹Discentes do Departamento de Ciências Farmacêuticas – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos-Unifio/FEMM

²Docente do Departamento de Ciências Farmacêuticas – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos-Unifio/FEMM

RESUMO

A química medicinal tem se apoiado cada vez mais em ferramentas computacionais para otimizar a descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos. Entre essas ferramentas, a modelagem molecular *in silico* permite a previsão e a avaliação das interações entre ligante e receptor, reduzindo tanto o tempo quanto os custos da pesquisa. Este estudo teve como objetivo propor uma modificação estrutural na molécula de tomoxetina (atomoxetina), um inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina utilizado no tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), a fim de minimizar os efeitos hepatotóxicos relacionados a metabólitos reativos. Foi conduzida uma abordagem teórico-computacional utilizando as plataformas SwissADME e SwissDock para o desenho e simulação das interações moleculares. O protótipo modificado, contendo um grupo metoxi ($-OCH_3$) adicionado ao anel aromático, foi analisado quanto à afinidade de ligação e propriedades físico-químicas em comparação à molécula original. Os resultados demonstraram variações nos valores de energia de ligação, indicando melhora na estabilidade e seletividade molecular. A modificação estrutural também sugere uma redução na formação de metabólitos tóxicos, potencialmente melhorando o perfil de segurança. Em conclusão, a modelagem *in silico* representa uma abordagem prática e eficaz para o desenho racional de fármacos, contribuindo para o desenvolvimento de candidatos terapêuticos mais seguros e eficientes.

Palavras-chave: modelagem molecular *in silico*; modificação estrutural; desenho racional de fármacos.

ABSTRACT

Medicinal chemistry has increasingly relied on computational tools to optimize the discovery and development of new drugs. Among these, *in silico* molecular modeling enables the prediction and evaluation of ligand–receptor interactions, reducing both research time and costs. This study aimed to propose a structural modification of the tomoxetine (atomoxetine) molecule, a selective norepinephrine reuptake inhibitor used in the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), in order to

minimize hepatotoxic effects related to reactive metabolites. A theoretical–computational approach was conducted using the SwissADME and SwissDock platforms to design and simulate molecular interactions. The modified prototype, featuring a methoxy group ($-\text{OCH}_3$) added to the aromatic ring, was analyzed for binding affinity and physicochemical properties compared to the original molecule. The results demonstrated variations in binding energy values, indicating improved molecular stability and selectivity. The structural modification also suggests reduced formation of toxic metabolites, potentially improving the safety profile. In conclusion, *in silico* modeling represents a practical and effective approach for rational drug design, supporting the advancement of safer and more efficient therapeutic candidates.

Keywords: *in silico* molecular modeling; structural modification; rational drug design.

INTRODUÇÃO

A química medicinal, também denominada química farmacêutica, desempenha papel central no desenvolvimento de novos fármacos para inúmeras doenças. O processo de pesquisa e desenvolvimento (P&D) de medicamentos é complexo, demorado e caro, podendo levar mais de uma década e demandar investimentos bilionários. Nesse contexto, os conhecimentos clássicos da química farmacêutica vêm sendo cada vez mais associados a inovações tecnológicas, como a modelagem molecular, a inteligência artificial (IA) e o aprendizado de máquina (ML), que se destacam por acelerar a identificação de moléculas candidatas, reduzir custos e aumentar as taxas de sucesso em etapas pré-clínicas e clínicas (SARKAR *et al.*, 2023).

Apesar dos avanços, o desenvolvimento de novos fármacos continua sendo um processo desafiador, marcado pela necessidade de inovação contínua. Nesse cenário, a inteligência artificial (IA) e o aprendizado de máquina (ML), especialmente suas vertentes mais recentes como o *deep learning* (DL), vêm transformando a química medicinal ao permitir a análise de grandes volumes de dados bioquímicos e a predição de propriedades moleculares com maior precisão. Essas tecnologias têm sido aplicadas em etapas-chave como as relações quantitativas entre estrutura e atividade (QSAR), contribuindo para acelerar a identificação de candidatos promissores e reduzir custos no P&D farmacêutico (SARKAR *et al.*, 2023). A química medicinal contemporânea se diversifica com novas abordagens, incluindo o desenvolvimento de pequenas moléculas capazes de modular proteínas. Esses avanços refletem a importância de integrar métodos

computacionais e estratégias sintéticas inovadoras para enfrentar desafios clínicos emergentes, como câncer, doenças neurodegenerativas, resistência antimicrobiana e distúrbios metabólicos (MEEGAN, 2025).

O objetivo do presente trabalho é propor uma modificação estrutural na molécula de Tomoxetina, utilizando ferramentas de modelagem molecular *in silico*.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo exploratório, de caráter teórico-computacional, desenvolvido ao longo de um semestre acadêmico na disciplina de Química Farmacêutica do curso de Farmácia.

Na primeira etapa, diferentes doenças foram discutidas em grupos de alunos. A escolha foi guiada por três critérios:

- Relevância epidemiológica local e global;
- Lacunas terapêuticas evidenciadas na literatura;
- Existência de alvos moleculares validados ou promissores.

Cada grupo realizou uma revisão inicial em bases de dados como PubMed, descrevendo fisiopatologia, terapias atuais e limitações.

Os alvos moleculares (enzimas, receptores, proteínas estruturais ou vias metabólicas) foram investigados utilizando:

- DrugBank (www.drugbank.ca) para identificar proteínas já associadas a fármacos;
- KEGG Pathway Database para mapeamento de vias metabólicas relacionadas;
- UniProt para obtenção de sequências e funções moleculares.

Os grupos justificaram a escolha do alvo com base em sua essencialidade na progressão da doença e potencial de intervenção farmacológica.

A fase de design molecular seguiu os princípios de relação estrutura-atividade (*Structure-Activity Relationship* — SAR). Moléculas conhecidas foram coletadas no PubChem como ligantes de referência. Propostas de derivados foram feitas com ChemDraw (PerkinElmer) e MarvinSketch (ChemAxon), considerando:

- Melhorar afinidade/seletividade;
- Reduzir toxicidade;
- Otimizar propriedades físico-químicas (lipofilicidade, polaridade, massa molecular).

As interações entre os protótipos e os alvos foram estudadas por docking molecular. Estruturas tridimensionais dos alvos foram obtidas no Protein Data Bank (PDB). A preparação das proteínas e ligantes seguiu protocolos padronizados. O docking foi realizado em AutoDock Vina e SwissDock, avaliando:

- Energia de ligação (ΔG , kcal/mol);
- Interações hidrofóbicas e ligações de hidrogênio;
- Comparação com fármacos de referência.

Cada grupo apresentou um relatório sistematizando:

- Doença e alvo escolhido;
- Estruturas propostas;
- Resultados de *docking*.

Os melhores candidatos foram selecionados segundo os critérios:

- Maior afinidade de ligação em relação ao fármaco de referência;
- Perfil farmacocinético favorável (boa absorção e biodisponibilidade);
- Baixa predição de toxicidade.

DESENVOLVIMENTO

Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é uma condição neuropsiquiátrica comum, caracterizada principalmente por sintomas de desatenção, impulsividade e hiperatividade. Trata-se de um transtorno que afeta crianças, adolescentes e adultos, com impacto significativo no desempenho escolar, nas relações sociais e na qualidade de vida. Estudos indicam que o TDAH está associado a alterações nos sistemas de neurotransmissão dopaminérgico e noradrenérgico, os quais desempenham papel fundamental no controle da atenção, motivação e regulação do comportamento (TRIPP; WICKENS, 2009).

Do ponto de vista clínico, o TDAH é considerado um transtorno multifatorial, resultante da interação entre fatores genéticos, neurobiológicos e ambientais. Modelos teóricos, como o discutido por Tripp e Wickens (2009), propõem que indivíduos com TDAH apresentam respostas alteradas a estímulos de recompensa, com déficits nos mecanismos de reforço e aprendizado que dificultam a manutenção da atenção e o controle da impulsividade. Essas alterações explicam, em parte, os desafios encontrados no manejo clínico do transtorno, uma vez que os sintomas se manifestam de forma variável e persistente ao longo da vida.

A prevalência do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) tem aumentado progressivamente nas últimas décadas, tornando-se um dos transtornos mais diagnosticados em crianças e adolescentes. Estudos realizados nos Estados Unidos indicam que, entre 2000 e 2018, a taxa de diagnósticos cresceu de cerca de 6–8% para aproximadamente 9–10%. Esse crescimento reflete tanto uma maior conscientização da população e dos profissionais de saúde quanto a ampliação do acesso aos serviços de saúde mental, que possibilitam a identificação mais precoce e frequente dos sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade (VISSER *et al.*, 2014).

Dados comparativos reforçam essa tendência. Em 2016, estimava-se que 6,1 milhões de crianças e adolescentes norte-americanos já haviam recebido um diagnóstico de TDAH (DANIELSON *et al.*, 2018). Em 2022, esse número chegou a 7,1 milhões, indicando um aumento de mais de um milhão de casos em apenas seis

anos (DANIELSON *et al.*, 2024). Esse crescimento expressivo demonstra não apenas maior reconhecimento clínico do transtorno, mas também a relevância de acompanhar continuamente essas estatísticas para compreender seu impacto em saúde pública.

Estruturas Presentes no Processo Fisiopatológico

A fisiopatologia do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) está fortemente associada a disfunções nos circuitos do córtex pré-frontal, região responsável pela atenção, memória de trabalho, inibição de respostas e regulação do comportamento. Esses circuitos dependem do equilíbrio entre os neurotransmissores dopamina (DA) e noradrenalina (NA), que modulam a “sintonização” dos neurônios piramidais pré-frontais, permitindo filtrar estímulos relevantes e inibir impulsos. No TDAH, a regulação desses sistemas encontra-se comprometida, levando ao processamento ineficiente de informações, com consequente dificuldade de manter a atenção, controlar a impulsividade e regular a atividade motora (STAHL, 2014).

Evidências sugerem que essa disfunção pode ocorrer tanto por níveis insuficientes quanto excessivos de dopamina e noradrenalina. Em condições normais, níveis moderados de DA e NA otimizam a função cortical, mas, no TDAH, o déficit de liberação ou a estimulação inadequada de receptores específicos, como os receptores $\alpha 2A$ -adrenérgicos e D1 dopaminérgicos, gera aumento do “ruído” neural e redução do sinal funcional. Esse desbalanço compromete a capacidade de manter o foco em tarefas, aumenta a propensão à distração e favorece comportamentos impulsivos e hiperativos (STAHL, 2014).

Outro aspecto importante refere-se ao neurodesenvolvimento. O TDAH frequentemente tem início por volta dos 7 anos, período crítico em que o córtex pré-frontal passa por intenso remodelamento sináptico. Alterações no processo de formação podem contribuir para a manutenção do transtorno ao longo da vida. Além disso, fatores genéticos e ambientais, como alterações em genes relacionados à dopamina e à noradrenalina, exposição a tabagismo materno ou nascimento prematuro, também estão implicados na vulnerabilidade ao TDAH. O tratamento

farmacológico com uso de estimulantes e não estimulantes visa o equilíbrio desses neurotransmissores (STAHL, 2014).

Tomoxetina

A tomoxetina (atomoxetina) é um inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina amplamente empregado no tratamento do TDAH; embora geralmente bem tolerada, há relatos clínicos de lesão hepática aguda, que podem variar desde elevações assintomáticas de transaminases até casos graves de hepatite necroinflamatória, incluindo necessidade de transplante em relatórios isolados. Estudos metabólicos recentes indicam que o fígado pode gerar metabólitos reativos da atomoxetina — entre eles aldeídos, hidroxilaminas e metabólitos por ciclização — mediadas por várias isoenzimas do citocromo P450 (CYP2D6, CYP2B6, CYP2C8, CYP3A4), o que sugere um mecanismo de bioativação capaz de contribuir para reações idiossincráticas e dano hepatocelular (MACKENZIE et al., 2020).

Desafios Encontrados

Durante o desenvolvimento dos derivados da tomoxetina, dois dos principais desafios enfrentados foram manter a seletividade para o transportador de noradrenalina (NET) e propor estruturas que não resultassem na formação de metabólitos tóxicos. A seletividade para o NET é fundamental para preservar o perfil terapêutico da molécula original, minimizando interações indesejadas com outros transportadores, como os de dopamina ou serotonina, que poderiam comprometer a eficácia ou causar efeitos adversos. Paralelamente, a modificação estrutural visou evitar rotas metabólicas conhecidas por gerar compostos reativos ou potencialmente tóxicos, especialmente aqueles associados à toxicidade hepática. Assim, as propostas de novos derivados buscaram equilibrar a manutenção da atividade farmacológica com um perfil de segurança aprimorado, por meio de alterações estratégicas que reduzissem o risco toxicológico sem comprometer a afinidade pelo alvo terapêutico.

Princípios do Desenho Molecular

A descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos têm como objetivo principal identificar compostos capazes de interagir com alvos biológicos

específicos, modulando suas funções. Nesse processo, ferramentas computacionais que permitem simular o encaixe molecular e prever propriedades dos candidatos a fármacos tornam-se essenciais para acelerar e refinar as etapas iniciais da pesquisa. Neste estudo, foram utilizadas plataformas online voltadas para o desenho molecular e para a simulação de interações com a proteína-alvo. Os recursos empregados foram o SwissADME e o SwissDock (Bugnon et al., 2024).

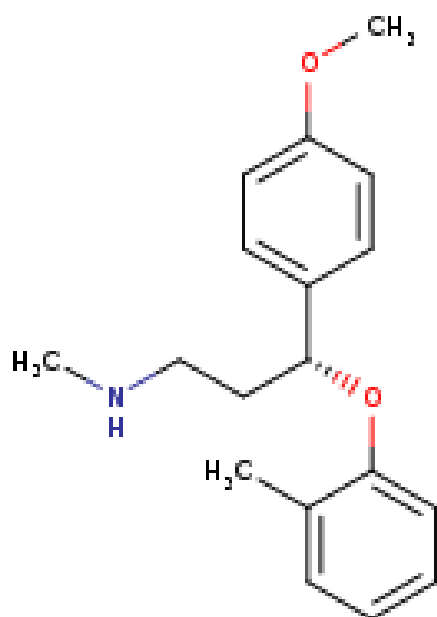
O SwissADME possibilitou a modificação da estrutura da molécula de referência por meio de sua representação em 2D, permitindo a inserção ou remoção de grupos funcionais conforme critérios definidos. Ao final, foi gerada a estrutura química do ligante, a qual foi utilizada posteriormente nas simulações de interação com a enzima-alvo.

Já o SwissDock apresenta uma interface acessível, com algoritmos integrados para predição de docagem molecular baseado em bancos de dados internos. Para realizar a simulação, é necessário fornecer a estrutura do ligante e dados que identifiquem o alvo molecular desejado. O programa então gera diferentes conformações da molécula acoplada ao alvo, exibidas em modelo 3D, juntamente com uma tabela de afinidade calculada (AC) para cada posição proposta. Além disso, são detalhadas as interações estabelecidas, como ligações de hidrogênio, iônicas e contatos hidrofóbicos (Bugnon et al., 2024). Esta alteração visa reduzir a formação de metabolitos cíclicos tóxicos, melhorando o perfil de segurança do medicamento

Alterações Feitas Na Molécula

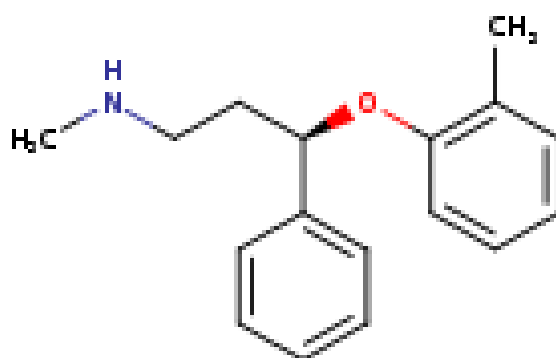
O protótipo selecionado é uma molécula modificada da tomoxetina, com a adição do grupo OCH₃ no anel aromático. A estrutura molecular do novo composto é a seguinte:

CNCCC[C@H](c1ccc(cc1)OC)Oc1ccccc1C



(MOLECULA MODIFICADA)

HCl



(MOLECULA ORIGINAL)

Esta alteração visa reduzir a formação de metabólitos cíclicos tóxicos, melhorando o perfil de segurança do medicamento.

Para avaliar o impacto das modificações estruturais propostas, foram utilizadas ferramentas online de acesso gratuito. O **SwissADME** (Daina; Michielin; Zoete, 2017) foi aplicado para o desenho das alterações moleculares, enquanto o **SwissDock** (Grosdidier; Zoete; Michielin, 2011) permitiu realizar os testes de docagem do protótipo junto ao transportador de noradrenalina. Essas análises resultaram na estimativa da afinidade calculada (AC), apresentada a seguir:

Número do cluster	Membro do cluster	Pontuação AC	Pontuação SwissParam
0	1	-2,582227	-7,7880
1	1	1.361373	-7.2904
2	1	3.702298	-6,7798
3	1	3.971589	-6,9447
4	1	4.213420	-6,5692
5	1	5.302454	-6,8585
6	1	5.795290	-7.0281
7	1	5.924310	-6.9009
8	1	7.015469	-6,6161
9	1	7.017184	-6,7562

O protótipo alterou os valores de ligação em relação ao da tomoxetina original, contudo, a previsão sobre os metabolitos derivados da nova molécula não foi estudado.

Cluster number	Cluster member	AC Score	SwissParam Score
0	1	-3.492204	-7.1174
1	1	-3.250609	-7.2519
2	1	-2.963674	-7.2923
3	1	-1.635492	-7.0960
4	1	-0.954847	-6.8554
5	1	-0.796775	-7.0432
6	1	-0.549813	-6.8708
7	1	-0.326258	-7.1109
8	1	0.707556	-6.9832
9	1	0.730907	-6.8852

CONCLUSÃO

A molécula modificada apresentou alterações significativas nos resultados em comparação ao ligante original, evidenciando que modificações estruturais podem impactar diretamente na interação e afinidade molecular. Esses achados reforçam a relevância da avaliação in silico como etapa preliminar em estudos de desenho molecular de fármacos. Além disso, destaca-se a praticidade do uso de ferramentas gratuitas de modelagem molecular, como o SwissDock, que permitem simulações acessíveis, rápidas e eficazes, contribuindo para a análise de interações moleculares.

REFERÊNCIAS

- DANIELSON, Melissa L.; BITSKO, Rebecca H.; GHANDOUR, Reem M.; HOLBROOK, Joseph R.; KOGAN, Michael D.; BLUMBERG, Stephen J. Prevalence of parent-reported ADHD diagnosis and associated treatment among U.S. children and adolescents, 2016. **Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology**, v. 47, n. 2, p. 199-212, 2018. doi: <https://doi.org/10.1080/15374416.2017.1417860>.
- DANIELSON, Melissa L.; CLAUSSEN, Angelika H.; BITSKO, Rebecca H.; KATZ, Samuel M.; NEWSOME, Kimberly; BLUMBERG, Stephen J.; KOGAN, Michael D.; GHANDOUR, Reem M. ADHD prevalence among U.S. children and adolescents in 2022: diagnosis, severity, co-occurring disorders, and treatment. **Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology**, v. 53, n. 3, p. 343-360, 2024. doi: <https://doi.org/10.1080/15374416.2024.2335625>.
- MACKENZIE, K. R.; ZHAO, M.; BARZI, M.; WANG, J.; BISSIG, K.-D.; MALETIC-SAVATIC, M.; JUNG, S. Y.; LI, F. Metabolic profiling of norepinephrine reuptake inhibitor atomoxetine. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 153, p. 105488, 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105488>.
- MEEGAN, Mary J. Feature reviews in medicinal chemistry. **Pharmaceuticals**, v. 18, n. 2, p. 260, 2025. doi: <https://doi.org/10.3390/ph18020260>.
- SARKAR, Chayna; DAS, Biswadeep; RAWAT, Vikram Singh; WAHLANG, Julie Birdie; NONGPIUR, Arvind; TIEWSOH, Iadarilang; LYNGDOH, Nari M.; DAS, Debasmita; BIDAROLLI, Manjunath; SONY, Hannah Theresa. Artificial intelligence and machine learning technology driven modern drug discovery and development. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 3, p. 2026, 2023. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24032026>.
- STAHL, Stephen M. **Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications**. 4. ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2014.

TRIPP, Gail; WICKENS, Jeff R. Research review: Dopamine transfer deficit: a neurobiological theory of altered reinforcement mechanisms in ADHD. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 50, n. 8, p. 873-902, 2009. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2009.02092.x>.

VISSER, Susanna N.; DANIELSON, Melissa L.; BITSKO, Rebecca H.; PEROU, Ruth; BLUMBERG, Stephen J. Increasing prevalence of parent-reported attention-deficit/hyperactivity disorder among children — United States, 2003 and 2007. **Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)**, v. 59, n. 44, p. 1439-1443, 2014.